

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 106

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
Infections Secondaires

DANS LA
Tuberculose Pulmonaire

Etude clinique ; hemocultures et examens bactériologiques
de l'expectoration

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(Section de Médecine)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 11 Juin 1921

PAR

M. CHIL GLUCKSMANN

Médecin-adjoint à l'Hôpital Compl. 67 de St-Genis-Laval (Rhône)

Décoré de la Croix de Guerre

Né à Lodz (Pologne), le 21 février 1892



VILLEFRANCHE

Imprimerie du « RÉVEIL DU BEAUJOLAIS »

9 et 9 bis, rue Pierre-Morin

—
1921

Contribution à l'étude des Infections Secondaires

DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

Etude clinique ; hemocultures et examens bactériologiques de l'expectoration

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 106

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
Infections Secondaires

DANS LA
Tuberculose Pulmonaire

Etude clinique ; hemocultures et examens bactériologiques
de l'expectoration

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(Section de Médecine)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 11 Juin 1921

PAR

M. CHIL GLUCKSMANN

Médecin-adjoint à l'Hôpital Compl. 67 de St-Genis-Laval (Rhône)

Décoré de la Croix de Guerre

Né à Lodz (Pologne, le 21 février 1892)



VILLEFRANCHE

Imprimerie du « RÉVEIL DU BEAUJOLAIS »

9 et 9 bis, rue Pierre-Morin

—
1921

PERSONNEL DE LA FACULTE

MM. J. LEPINE. DOYEN.
ROQUE. ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM	TEISSIER.
Cliniques chirurgicales		ROQUE.
		BARD.
		TIXIER.
Clinique obstétricale et Accouchements.		BÉRARD.
Clinique ophtalmologique		FABRE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		ROLLET.
Clinique neurologique et psychiatrique		NICOLAS.
Clinique des maladies des enfants		LEPINE (J.)
Clinique des maladies des femmes		WEILL.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.		POLLOSSON (A.)
Clinique des maladies des voies urinaires.		LANNOIS.
Clinique chirurgicale des maladies des enfants		ROCHET.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie		NOVE-JOSSERAND.
Chimie biologique		CLUZET.
Chimie organique et toxicologie		HUGOUNENQ.
Matière médicale et Botanique		MOREL.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		MOREAU.
Anatomie		GUIART.
Anatomie générale et Histologie		LATARJET.
Physiologie		POLICARD.
Pathologie interne		DOYON.
Pathologie et Thérapeutique générales		COLLET.
Anatomie pathologique		MOURIQUAND.
Médecine opératoire		PAVIOT.
Médecine expérimentale et comparée		VILLARD.
Médecine légale		ARLOING (F.)
Hygiène		ETIENNE MARTIN.
Thérapeutique		COURMONT (P.)
Pharmacologie		PIC.
Pathologie externe.		FLORENCE (A.)
Propédeutique de gynécologie		VALLAS.
Chimie minérale.		CONDAMIN.
Accouchements		BARRAL.
Urologie		COMMANDEUR.
		GAYET

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	PATEL.
Botanique	BRETIN.
Embryologie	HOVELACQUE.
Stomatologie	TELLIER.

AGRÉGÉS

MM	MM.	MM.	MM.
NOGIER	GARIN.	DUROUX	CORDIER
BRETIN	SAVY.	HOVELACQUE	ROUBIER
LERICHE	FROMENT.	TBILLAT	FAVRE
THEVENOT (Léon)	THEVENOT Lucien.	SARVONAT	MURARD
TAVERNIER	PIERY.	FLORENCE (G.)	BONNET
CADE.	COTTE	ROCHAIX	GRAVIER, chargé des fonctions.

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. MOURIQUAND, président ; COURMONT, assesseurs ;

MM. ROUBIER, FAVRE, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR DANIEL GLUKSMANN-RODANSKI

A MONSIEUR JEAN RZEWUSKI

Consul de Pologne, à Lyon

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOURIQUAND

Chevalier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PIERY

Chevalier de la Légion d'Honneur

En témoignage de ma reconnaissance
pour le profit que j'ai tiré de son ensei-
gnement durant les seize mois que j'ai
travaillé sous sa direction à l'Hôpital
complémentaire 67 de Saint-Genis-Laval.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TAVERNIER

Chevalier de la Légion d'honneur

A MONSIEUR MÉRIEUX

Ex-Elève de l'Institut Pasteur

A MES MAÎTRES DES FACULTÉS DE MÉDECINE
DE MONTPELLIER ET DE LYON

INTRODUCTION

Nous abordons ici la question des infections secondaires dans la tuberculose pulmonaire, importante au double point de vue. 1° *théorique*, où il s'agit de définir la participation de la flore microbienne de crachats à l'extension de processus tuberculeux, à la production de certains symptômes morbides notamment de la fièvre ; 2° *pratique* comprenant un côté prophylactique et un côté curatif.

La clinique ne paraissant pas en faveur des infections secondaires nous avons essayé d'élucider la question par les procédés de laboratoire suivants :

I. — *Recherches de microbes associés dans le sang par hemocultures sur quatre milieux différents.*

II. — *Examens bactériologiques de l'expectoration sur lame.*

III. — *Recherches directes du bacille de Koch dans le sang et l'inoculation de celui-ci aux cobayes.*

Nous avons fait en outre une étude clinique ayant trait à la fièvre de la phase ultime et l'allure terminale des phtisiques.

Notre plan est le suivant :

CHAPITRE PREMIER. — Historique de la doctrine suivant les différents modes de recherches.

A. *Infections secondaires dans les crachats de tuberculeux.*

B. *Infections secondaires au niveau de lésions tuberculeuses.*

C. *Infections secondaires et l'expérimentation.*

D. *Infections secondaires et la clinique.*

E. *Infections secondaires et le sang de tuberculeux.*

CHAPITRE DEUXIÈME. — Exposé de nos observations et recherches personnelles :

A. *Observations relatives à la fièvre de la phase terminale de tuberculeux.*

B. *Réflexions sur l'allure terminale de phtisiques.*

C. *Nos recherches de laboratoire.*

CHAPITRE TROISIÈME :

La doctrine des infections secondaires d'après nos observations et expériences. Discussions.

CONCLUSIONS.

Nous exprimons ici notre admiration et notre reconnaissance sincère à notre maître en phtisiologie, Monsieur le Professeur agrégé Piéry, qui nous a inspiré ce sujet de thèse et nous a aidé dans le développement de celui-ci : au distingué bactériologiste, Monsieur Mérieux, ex-élève de l'Institut Pasteur, qui nous a guidé dans nos recherches au point de vue technique, et à notre collègue d'hôpital, le Docteur Barbier Léo, qui ne nous a jamais refusé son concours éclairé et cela avec un bel esprit de camaraderie qui lui est coutumier.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE DES INFECTIONS ASSOCIEES

La doctrine des infections associées remonte à Koch (1884) après une découverte dans une autopsie de granule d'un grand nombre de microcoques dans les capillaires du foie, du poumon et de la rate. Sa fortune fut rapide et il n'y a rien de surprenant. Depuis longtemps les cliniciens étaient frappés par la diversité des symptômes et par les grandes différences individuelles dans la marche de la tuberculose pulmonaire. De même les anatomo-pathologistes trouvaient d'une lésion à l'autre des modifications anatomiques et histologiques dissemblables. La découverte du bacille de Koch n'a pas satisfait les esprits. On n'admettait pas facilement que le même microbe formait les granulations grises, des cavernes, causait des tuberculoses aiguës et des formes lentes. Aussi la constatation des microbes variés accompagnant le bacille de Koch a été vite mise en cause, d'autant plus que l'expérience de chaque jour semblait apporter une confirmation à la nouvelle doctrine créée. Chacun pouvait en examinant les crachats des tuberculeux trouver à côté du bacille spécifique une

infinité de ces microbes dont on était alors en train d'écrire l'histoire.

Nous nous proposons de passer en revue les principaux travaux parus à ce sujet suivant les différents modes de recherches.

A) Infections secondaires dans les crachats des tuberculeux

Les examens des crachats fondés surtout sur l'ensemencement ont été très nombreux. Cornet, Pasquale et Czaplowski ont été les premiers qui recherchaient les microbes associés ; leurs résultats furent analogues. Ils conclurent à la présence presque constante des microorganismes qui accompagnent le bacille de Koch et ils attribuèrent un grand rôle pathogène au streptocoque. Splengler en 1894 fit l'examen des crachats de cinquante phthisiques, il trouva sept cas le bacille de Koch à l'état de pureté, mais ces cas sont l'exception et ils correspondent, quand il y a de la fièvre, à des lésions tuberculeuses extrêmement étendues. Dans le plus grand nombre des cas il trouva le streptocoque ; suivant que celui-ci détermine ou non de la fièvre, il classe les infections mixtes en « actives » et « passives ». En dehors du streptocoque il signale la présence assez fréquente du pneumocoque, du tetragène et du staphylocoque. Pour ses recherches il employait le procédé de Kitasato, lequel consistait à laver le crachat dans une boîte de Pétri remplie de solution salée physiologique stérilisée, à le faire passer successivement dans dix boîtes et à ensemencer des petits flocons blancs de la dernière boîte.

Schabad en 1897 étudie trente et un cas de tuberculose

pulmonaire et pour chaque malade l'ensemencement fut fait plusieurs fois. Il trouva le streptocoque trente et une fois, puis par ordre de fréquence rapidement décroissante venaient le pneumocoque, le staphylocoque, le pneumobacille, le proteus. Dans des cas isolés il constata le bacille de Pfeifer, le colibacille, le tetragène, le diplocoque intracellulaire, le bacille pyofluorescent, le bacille pyocyanique et le microcoque blanc liquefiant. Ainsi cet auteur trouve le streptocoque d'une façon constante.

Les conclusions de Schutz (1898) sont un peu différentes. Il trouve dans ses trente cas assez souvent le streptocoque, puis le staphylocoque et fréquemment même leurs associations. En outre dans dix-huit cas il constata dans les crachats ainsi que dans les cavernes un élément plus ou moins identique au bacille diphtérique qui donnait au cobaye tout le tableau de la diphtérie inoculée. Chez les malades porteurs de ce bacille la tuberculose n'avait pas une évolution insolite.

Les recherches de Schroeder et Mennes sont importantes par la rigueur avec laquelle elles ont été conduites. Ils vérifiaient leurs résultats en faisant des coupes des crachats après durcissement au formol. Ils ont pu ainsi constater que les germes isolés par eux occupaient bien dans le crachat la portion centrale à côté du bacille de Koch. Sur un total de trente examens ils ont trouvé vingt-neuf fois le streptocoque, dix-neuf fois le staphylocoque, quinze fois leur association. Ils ont recherché en plus le degré de virulence pour l'animal de ces germes : *il fut toujours minime.*

Weissmeyer en 1901 nous montre quelle est la proportion des tuberculeux purs et mixtes dans la clientèle d'un

sanatorium. Sur quatre-vingt-un cas le bacille de Koch existait seul chez trente-cinq malades. Quarante-six fois il y avait infection mixte ou la proportion différents microbes était la suivante : stercotocoue : 43, 5 %, staphylocoue : 28, 2 %, staphylocoue et stercotocoue : 21, 7 %. Le tetragène et le pneumocoue n'existaient que dans des cas isolés.

Kerschensteiner en 1903 utilise la méthode de Kitasato et pour se mettre à l'abri de toute objection relative à la possibilité de contamination accidentelle, il ne compte comme infection pulmonaire que les cas ou il pousse plus de 20 colonies par plaque. Sur 35 examens il trouva le stercotocoue dans 74, 3 %, le staphylocoue dans 51, 4 %, tetragènes dans 48, 6 %, bacille pseudodiphthérique 40 %, micrococus 37, 1 %, bacille de la grippe -- 14, 3 %, pneumocoue -- 11, 4 %, streptothrix -- 11, 4 %, autres bacille -- 14, 3 %. *La flore de suppurations tuberculeuses ne diffère pas essentiellement de celle des suppurations non tuberculeuses.* Cependant dans le premier cas les stercotocous sont plus fréquents, surtout les staphylocous. Un fait ressort de ces examens, c'est la fréquence inattendue du tetragène et du bacille pseudodiphthérique. Enfin l'auteur compare la fréquence des microbes secondaires chez les tuberculeux apyrétiques, fébriles et moribonds. Chez ces derniers la présence des staphylocous et des stercotocous était constante. Chez les tuberculeux légers et chez les phthisiques fébriles il a obtenu les résultats suivants ; chez les premiers : staphylocous -- 33 %, stercotocous -- 78 %, pneumocous -- 22 %, tetragène -- 78 % ; chez les phthisiques respectivement 48 %, 67 %, 11 % et 48 %.

Sorgo en 1904 sur douze malades obtint dix résultats négatifs quant à l'infection secondaire dans les phtisies avancées. Dans 80 % de ses cas il eut des cultures pures des bacilles tuberculeux. Karl Thoue examine les crachats des 207 tuberculeux et il trouve 71 fois l'infection mixte ; dans 146 cas, au contraire, il obtint le bacille de Koch à l'état de pureté.

En 1911 Karwacki signale le cas de deux tuberculeux qui présentaient du streptothrix dans leurs crachats.

En 1912 Veillon et Repaci suivent parallèlement l'évolution clinique, la structure anatomique, la flore aérobie et anaérobie de crachats, du pus des cavernes, du tissu pulmonaire, des épanchements et du sang. Ils trouvent parmi les aérobies : le streptocoque, le staphylocoque doré et blanc, un pseudomeningocoque, un proteus et des sarcines ; parmi les anaérobies : le b. ramosus, le b. funduliformis, le b. fragilis, le b. ramosides, le staphylococcus parvulus, le b. perfringens et le spirillum crassum. La flore aérobie ne semblait pas influencer l'évolution de la maladie ; la flore anaérobie donne lieu aux processus putrides et gangréneux.

Avéry et Lyall en 1913 établissent que la flore des crachats ne diffère pas que l'on ait affaire à des tuberculeux ou à des bronchectasiques.

En résumé, la plupart des auteurs ont constaté dans les crachats des tuberculeux des microbes qui accompagnaient le bacille de Koch, le plus souvent le streptocoque et le staphylocoque ; vient ensuite le bacille pseudodiphthérique et le tetragène ; le pneumocoque a été rencontré plus rarement. Quant à leur rôle pathogène *les avis des auteurs sont partagés et celui-ci ne paraît pas du tout découler*

des expériences mentionnées, puisque les microbes secondaires ont été trouvés dans toutes les formes de la tuberculose pulmonaire, fébriles ou apyrétiques, et cela sans rapport avec la gravité de l'infection bacillaire.

B. Infections associées au niveau de lésions tuberculeuses

Holst et Babes en 1891 furent les premiers à faire l'étude du contenu bactérien des cavernes, ils trouvent dans cinquante-deux cas de tuberculose infantile quarante-deux fois à côté du bacille de Koch d'autres bactéries dans les organes tuberculeux.

Pasqualle dans six cas de tuberculose de forme variable cultiva des streptocoques qui existaient en même temps que le bacille tuberculeux dans les os, les méninges, les plèvres, les poumons et les ganglions lymphatiques. Cornet dans vingt cas trouve de façon constante le streptocoque et le staphylocoque. Les résultats de Spengler en 1894 sont à peu près semblables.

Les cultures d'Erhardt ne montrèrent que trois cas d'infection mixte sur trente poumons. Schabad trouva dans les cultures du pus des cavernes seize fois sur dix-sept des différents cocci. Schuetz constate chez trente phthisiques le streptocoque et le staphylocoque dans tous les cas, et dix-huit fois un bacille pseudodiphthérique. Saint-Artault en 1898 trouve à l'examen de trente-cinq cavernes vingt fois le streptocoque, douze fois le staphylocoque, neuf fois le pneumocoque: Pour Chazarin-Wetzel il n'y a pas de tuberculose chronique pure ; il considère la présence des microbes associés comme constante et comme aussi impor-

tante au point de vue pathogénique que celle du bacille de Koch. Karl Thoue au contraire croit à l'infection bacillaire pure. Sur cent vingt-neuf examens du contenu des cavernes faits après la mort il compte soixante cas d'infection mixte contre soixante-neuf cas d'infection pure. Schroeder et Mennes trouvent une association de divers champignons : l'*aspergillus*, le *mucore* et l'*odium*.

Oertner recherche les microbes sur les coupes. Sur vingt-sept cas de bronchopneumonies lobulaires il trouva vingt-trois fois dans les coupes et les cultures le *micrococcus pneumoniae* ; il le retrouva dans un cas de pneumonie lobaire, dans quatre cas sur cinq des pneumonies pseudolobaires caséuses. Sata, dont les recherches furent menées avec une précision remarquable fait l'étude de 21 cas. Dans chaque cas il fait d'abord plusieurs ensemencements sur gélose glycinée en même temps que des frottis des exsudats de ces mêmes points ; d'autre part il prélève cinq fragments au moins de chaque poumon pour l'étude histologique. Dans ses conclusions il attribue six de ses cas à l'infection tuberculeuse pure ; parmi les microbes associés le plus fréquemment trouvé est le *staphylococcus*, puis le *pneumococcus* ensuite le bacille pseudodiphthérique. Il considère comme certain le rôle positif de ces trois espèces dans les lésions tuberculeuses. Les examens histologiques lui montrèrent la présence d'un grand nombre de microorganismes dans l'épaisseur des parois des cavernes. L'infection mixte, d'après cet auteur, ne se produirait que quand le tissu tuberculeux a commencé sa destruction ; le contenu de la caverne reste pure de toute bactérie étrangère tant que la caverne est fermée. Sata attache peu d'importance aux résultats de ses cultures *en raison de l'abon-*

dance et fréquence trop grande de microbes variés dans le pus des cavernes.

Beco a fait une étude de l'infection agonique ; il a montré que *dans le poumon sain on pouvait rencontrer les espèces pathogènes, les plus souvent isolées et précisément celles qu'on considère comme les agents habituels de diverses infections bronchopulmonaires, c'est-à-dire le pneumocoque, le streptocoque, le staphylocoque.* Pour apprécier la valeur des analyses bactériologiques des poumons faites à l'autopsie il faut surtout tenir compte de ce que *pendant les derniers temps de la vie et proportionnellement à la longueur de l'agonie il se produit une extension de la flore des voies aériennes supérieures jusque dans la profondeur du poumon ; extension qui ne se ferait pas après la mort.*

Boissel en 1921 examine le pus de seize cavernes, caverneules et tubercules répartis en divers points de six poumons et trouve au niveau de ces lésions des flores microbiennes variées, comprenant principalement, en plus du bacille de Koch, des streptocoques, des diplocoques à Gram positif, des staphylocoques et des bacilles indéterminés. Dans une caverne il a trouvé le bacille de Koch pur mais très modifié, en amas et très court. Cet auteur ne conclut pas.

Les constatations de Beco appliquées aux phtisiques sont fort troublantes lorsqu'on pense à la durée de l'agonie chez ces malades et l'on est en droit de se demander en présence de la quantité des microbes isolés dans les cavernes à l'autopsie, quelle est la proportion des infections datant de la période agonique. Et si même ces microbes ne provenaient pas de l'infection agonique, *est-il besoin d'insister sur les réserves que comporte la consta-*

tation des microorganismes variés dans le pus des vastes cavernes communiquant largement avec les bronches chroniquement enflammées et qui peuvent très bien jouer pendant la vie le rôle de saprophytes à la surface de la bronche et de la caverne et même au sein du parenchyme malade ?

Qu'on nous permette de citer ici, à propos du saprophytisme normal des voies respiratoires supérieures, les opinions de quelques auteurs en plus de celle de Beco mentionnée ci-dessus. Netter a montré le premier que le streptocoque peut se trouver à l'état normal dans la salive mais cet auteur ne l'a rencontré que dans une proportion de 5 1/2 % environ. Bezançon et Widal ont pu isoler le streptocoque de la bouche de personnes saines trente-cinq fois sur trente-cinq examens ; ce microbe y vit en saprophyte et est le plus souvent dénué de virulence. Les recherches ultérieures de ces mêmes auteurs ont montré également la fréquence du staphylocoque et du colibacille dans la bouche normale et aussi la présence constante du pneumocoque dans la salive. Ce pneumocoque est analogue à celui de la pneumonie, comme le streptocoque trouvé dans la cavité bucco-pharyngée est analogue à celui de l'érysipèle ou du phlegmon. *Ces microbes peuvent très bien, vu la facilité de communication de différentes parties de l'appareil respiratoire entre elles, pénétrer dans la profondeur du poumon et à continuer à y vivre en saprophyte. On voit donc que les constatations des infections secondaires au niveau d'une lésion pulmonaire sont loin de présenter une valeur absolue.*

C. Infections secondaires et l'expérimentation

Pour prouver la réalité du processus infectieux mixte certains auteurs se sont adressés à l'expérimentation ; ainsi Babès montre que le bacille de Koch se développe bien sur une culture de streptocoques et de pneumocoques, mais non sur celle de staphylocoques. Au contraire, ces derniers prospèrent lorsqu'on les ensemeince sur une culture de bacilles tuberculeux. Le bacille de Koch qui poussait sur les cultures de streptocoques ne possédait pas une virulence particulière.

Roncali recherche s'il existe vraiment un antagonisme entre le bacille tuberculeux et d'autres microbes. Il constate que le bacille pousse mal sur un milieu où ont déjà poussé la plupart des microbes pathogènes. D'autre part ces derniers après un contact avec le bacille de Koch ne se développent plus lorsqu'on les transporte sur un milieu nouveau. Des produits solubles du bacille de la tuberculose ont peu d'effet sur la croissance des microbes, sauf sur le streptocoque et le staphylocoque, qu'il affaiblissent légèrement.

Koch et Petrouchky ont pratiqué chez deux tuberculeux présentant du streptocoque dans leurs crachats des nombreuses inoculations des cultures de streptocoques et ceci à des doses bien supérieures à la dose mortelle pour le lapin. Ils n'eurent aucun signe d'infection. Kerchensteiner n'a pas craint d'expérimenter sur un homme sain à qui il a injecté des cultures de streptocoques isolées des crachats des phtisiques. Il a obtenu une légère infection rappelant un érysipèle bénin.

Prudden ensemente simultanément sur bouillon glycé-
riné des streptocoques et des bacilles de Koch. Le strep-
tocoque se développe aussi abondamment que sur les cul-
tures où il est seul, tandis que le bacille tuberculeux ne
pousse pas du tout. De même ce dernier est incapable de
développement sur du bouillon glycé-
riné dans lequel le streptocoque a poussé pendant cinq jours et qui a été
stérilisé ensuite. Quant au streptocoque il ne pousse pas
davantage quand il estensemencé sur du bouillon stérile,
mais dans lequel se développait autrefois le bacille. Des
recherches de Ramond et Ravaud il semble résulter que
le développement du bacille tuberculeux n'est pas favo-
risé par l'adjonction d'autres microbes et que d'autre part
le bacille et ses produits n'exercent pas plus d'action sur
le microbe ordinaire.

Teissier étudie les effets de l'adjonction de tuberculine
aux microbes pyogènes. Il a comparé des lapins ayant
reçu des doses répétées de tuberculine avec des lapins ino-
culés de la même façon, mais avec des cultures virulentes
des streptocoques en plus ; ces derniers mouraient rapide-
ment, les lapins inoculés avec la tuberculine seule n'éprou-
vaient rien. Un troisième lot des lapins qui recevaient la
même dose des streptocoques sans avoir eu antérieurement
l'injection de tuberculine avaient une survie assez longue.

Les recherches conduites dans ce sens ont été nom-
breuses. Deux faits peuvent s'y dégager : *on n'a pas pu*
établir in vitro la symbiose du bacille tuberculeux et d'au-
tres microbes, par contre on a constaté l'action favorable
de la tuberculine sur la croissance et la virulence des mi-
crobes pathogènes.

Les recherches expérimentales proprement dites ou l'on

se proposait d'étudier l'influence des infections associées sur le développement de la tuberculose expérimentale ont été également nombreuses. On peut diviser ces expériences en deux séries : dans les unes on recherchait le développement de la tuberculose chez un animal déjà porteur d'une infection, dans les autres, les auteurs étudiaient l'action d'une infection survenant secondairement au cours d'une tuberculose expérimentale. L'énumération de tous ces travaux nous conduirait trop loin et nous nous contenterons de citer les conclusions de Halbron dont les recherches ont été incontestablement les plus complètes parmi celles qui étaient faites dans ce sens là. Des diverses voies d'infection ont été utilisées par cet auteur pour inoculer des cultures de staphylocoques (les plus maniables), aux cobayes et aux lapins préalablement ou postérieurement tuberculisés :

1° Injection d'un mélange de bacilles de Koch et de staphylocoques dans la veine porte du cobaye. L'association de ces deux éléments ne semble pas augmenter l'action pathogène ni de l'un ni de l'autre.

2° Injection d'un mélange de bacilles et de staphylocoques dans la veine auriculaire du lapin. Les altérations produites sont les lésions propres au bacille et les lésions propres au staphylocoque. Les unes et les autres évoluent pour leur compte se localisant comme lors d'une infection simple et indépendamment les unes des autres.

3° Inoculation des staphylocoques secondairement à une inoculation intra-péritonéale de tuberculose. L'infection secondaire exerce son action en créant des lésions tuberculeuses. Quand les lésions bacillaires et staphylococciques coexistent dans un organe, elles évoluent indépendamment les unes des autres sans qu'il y ait combinaison des lésions.

4° L'injection intra-trachéale des staphylocoques chez un lapin tuberculeux peut ne produire aucune lésion, soit aigue soit chronique. Elle peut au contraire tuer l'animal très rapidement, mais l'extension et l'intensité de ces lésions les rendent différentes des lésions dites d'infection secondaire observées chez les phthisiques.

5° Des injections répétées des staphylocoques dans le péritoine des cobayes tuberculeux n'ont pas une action défavorable sur l'évolution de la tuberculose.

6° Des injections répétées par voie sous-cutanée de staphylocoques chez des lapins tuberculeux sont sans effet sur la marche de la maladie, sans influence sur la formation des lésions.

Nous signalerons encore les recherches de Duhot de 1914, lequel utilise les nouveaux procédés de tuberculisation des cobayes. Le premier lot est tuberculisé avec 0 m. 001 de bacilles bovins par injection sous cutanée ; six semaines après est faite une inoculation de culture sur gelose des microbes variés retirés des crachats des phthisiques. Le deuxième lot est tuberculisé par instillations intraoculaires de 0 m. 005 des bacilles et subit au bout de six semaines une inhalation des particules liquides pulvérisées provenant d'une émulsion de la culture sur gelose. Enfin un troisième lot est tuberculisé par inhalation pendant 15 minutes des bacilles bovins en raison de 0.05 par 50 cc. d'eau salée. Six semaines plus tard ces mêmes cobayes font huit inhalations dans les mêmes conditions que ceux de second lot.

Ces divers cobayes ont présenté une évolution semblable et à l'autopsie les lésions constatées, variables suivant les divers modes d'infection tuberculeuse, n'étaient pas

différentes chez les animaux infectés secondairement et chez les témoins tuberculisés, mais qui n'ont pas subi d'inhalation de culture des microbes pathogènes variés.

En résumé, les principaux faits apportés par l'expérimentation ne sont pas en faveur du rôle pathogène des microbes pyogènes sur la marche de la tuberculose. En pratiquant l'adjonction d'une infection secondaire on peut obtenir dans certains cas une superposition de lésions, mais non pas une combinaison ; et cette adjonction n'amène pas une extension plus grande ni une marche plus rapide de la tuberculose.

D. Infections secondaires et la clinique

Les recherches entreprises sur les infections secondaires ont porté, comme nous l'avons essayé de le montrer, non seulement sur les crachats, sur le contenu de cavernes et sur l'expérimentation, mais aussi sur la clinique et en particulier sur le signe, un de plus constant, de plus marquant de la phtisie, **la fièvre**. Tout naturellement, les auteurs comparaient les courbes de la fièvre élevée, surtout celle à grandes oscillations, dite hectique, aux tracés thermiques observés dans les grandes septicémies ; on a établi une relation entre la présence des microbes pyogènes dans les crachats et dans les cavernes et l'apparition de la fièvre chez les tuberculeux. C'est en particulier l'école de Koch avec les travaux de Petruscky qui défendit cette idée. Cet auteur considérant comme fréquente la présence de streptocoques dans le sang de phtisiques rattache à cette septicémie la fièvre hectique : la courbe est considérée comme caractéristique et reçoit même le nom de

« courbe streptococcique ». C'est également l'opinion de Cornet qui, se basant sur les résultats de ses cultures de crachats, désigne la fièvre de tuberculeux cavitaires sous le nom de « fièvre septique ». Strauss, au contraire, l'attribue aux produits pyrétogènes du bacille de Koch ; Schabad à la résorption de toxines produites par les microbes pyogènes qui se trouvent à la surface de cavernes.

Sata (dont les recherches sont signalées dans le sous-chapitre B), reconnaît l'existence de fièvre dans la tuberculose pure, mais il croit que des températures élevées ne se rencontrent pas en ce cas. La courbe à grandes oscillations serait due à une infection streptococcique pure du poumon ; la courbe « dentelée » par contre accompagnerait une tuberculose mixte à streptocoques ; enfin une forte fièvre très irrégulière serait due à une infection mixte à pneumocoques.

Thue ne trouve que des différences très minimes entre l'action du bacille tuberculeux et celle de germes d'infection mixte au point de vue de la production d'un et de l'autre type de fièvre. Strumpell rattache la fièvre hectique au bacille tuberculeux seul, tandis que l'infection mixte déterminerait d'après lui surtout de la fièvre continue ou rémittente. Ce qui serait caractéristique de l'infection tuberculeuse, c'est la fièvre du type inverse. Spengler admettait l'origine bacillaire d'un certain nombre de cas de fièvre ; dans d'autres cas c'est le streptocoque qui est cause des élévations thermiques, variables suivant le terrain ; ainsi dans une pneumonie caséeuse où les résorptions toxiques se font largement le type fébrile est différent de celui que l'on observe dans une tuberculose fibreuse.

Par contre, Schroeder et Menns, Kerschensteiner, ont insisté sur la faible virulence de bactéries trouvées, même dans les cas d'infection secondaires ; ils font remarquer que la virulence de microbes et la toxicité de leurs produits ne sont nullement sous la dépendance de la fièvre hectique.

Sorgo (nous rappelons ses résultats : 80 % de cultures pures de bacilles tuberculeux) s'élève contre l'importance attribuée aux infections mixtes dans la production de la fièvre. Il compare les modifications de la température chez les phthisiques à celles qui se produisent après l'emploi de la tuberculine ou des émulsions de bacilles de Koch. Or, ces courbes expriment la réaction de l'organisme à un poison spécifique issu de la tuberculine.

En somme les auteurs qui voulaient faire concorder la notion bactériologique des infections secondaires avec l'observation clinique de la fièvre de tuberculeux se sont heurtés à des grandes difficultés, et, en tous cas, il ne paraît du tout démontré que cette fièvre, même dans sa variété hectique, soit fonction des infections secondaires.

Endocardites. — D'autres recherches sont venues pour démontrer le rôle des infections secondaires en étudiant quelques complications de la tuberculose pulmonaire, en particulier les affections du cœur. On trouve souvent à l'autopsie du tuberculeux cavitaires des *lésions de l'endocarde* qui ont l'aspect de lésions aiguës banales. Elles siègent sur les valvules auriculo-ventriculaires ou sigmoïdes, et souvent elles revêtent la forme de l'endocardite végétante. Ces endocardites ont été considérées comme dûes aux infections secondaires et cette conception était

appuyée par l'examen histologique qui montrait des lésions inflammatoires non tuberculeuses et surtout par l'étude bactériologique qui constatait l'absence de bacilles de Koch et la présence de microbes pyogènes, en particulier, du streptocoque. Cependant, des objections commencent à s'élever. Etienne a montré par les inoculations au cobaye que les lésions aiguës de l'endocarde pouvaient, même sans la constatation du bacille de Koch, être d'origine tuberculeuse. Avant lui, Tripier note un cas d'endocardite tuberculeuse certaine, où il a constaté des granulations miliaires typiques ; Benda confirme ces recherches en attribuant ces endocardites, bien souvent trouvées d'autopsies, au dépôt, au niveau des valvules, des granulations, lesquelles peuvent dans certains cas déterminer des lésions plus étendues.

Cliniquement, Barbier a signalé la fréquence de lésions d'endocardite tuberculeuse végétante chez les enfants qui succombent à la tuberculose aiguë. Oettinger et Braillon, Braillon et Jousset établissaient l'existence clinique des endocardites tuberculeuses aiguës ; ils montraient la forme purement inflammatoire sans spécificité des lésions. Enfin M. Léon Bernard et M. Salomon réalisaient expérimentalement des endocardites tuberculeuses inflammatoires.

C'est ainsi qu'un des arguments le plus intéressant en faveur du rôle des infections secondaires se trouve menacé. Il semble y avoir la même tendance en ce qui concerne la **phelgmatia alba dolens**. La constatation fréquente par M. Vaquez des microbes d'infection secondaire dans la paroi ou dans le caillot avait amené à considérer la phlébite comme étant essentiellement une manifestation d'infection secondaire. Cette vue se trouvait confirmée par la

fréquence de cas de phlegmatia dans la période ultime de la phtisie, période qui est considérée par les partisans des infections secondaires, comme due à l'envahissement de l'organisme malade par les microbes. Cependant la connaissance des phlébites précoces (Hirtz), la constatation du bacille de Koch dans les lésions (Vaquez, Chantemesse, Sabrazès et Mongour) apportaient au débat des faits nouveaux. Le bacille était rencontré avec des microbes secondaires et on avait plutôt tendance à s'étendre sur la présence de ces derniers pour leur assigner un grand rôle; mais Braillon donne au bacille de Koch la première place et considère les autres microbes comme des saprophytes. Cette opinion a d'ailleurs un appui solide dans les recherches de Lesné et Ravaut. Dans trois cas des phlébites chez des tuberculeux cachectiques, ils ne trouvèrent que des lésions banales de phlébite infectieuse, sans foyer d'apparence tuberculeuse, où ils ne purent voir ni cultiver des bacilles. Cependant l'inoculation leur démontra la nature tuberculeuse des lésions. Ils ont injecté dans une veine entre deux ligatures des produits tuberculeux; ils ont déterminé ainsi de la phlébite et de la périphlébite sans lésions histologiquement tuberculeuses, mais avec de très nombreux bacilles. *Par conséquent, là encore la tuberculose elle-même ferait le plus souvent la lésion, et la présence de germes secondaires n'aurait qu'une importance hypothétique.*

E. Infections secondaires et le sang de tuberculeux

L'apparence de phtisiques, leur fièvre à grandes oscillations, la petitesse et rapidité du pouls rappelaient trop

les septicémies et les pyoémies pour qu'on ne cherchat pas de microbes dans le sang. Les méthodes étaient variées. Jakowski, le premier, en 1893, ensemençait le sang prélevé par piqûre du doigt, et il trouve 7 fois sur 9 malades observés des microbes dans ses cultures : staphylocoques blancs et dorés et streptocoques. Strauss un an après montre la nécessité de ne se fier qu'à l'ensemencement de sang obtenu par ponction veineuse, et personnellement il obtient 13 résultats négatifs sur 13 examens. Depuis, les résultats négatifs se multiplièrent. Mangin-Bocquet sur 7 examens eut deux résultats positifs. Vaquez avec la technique de Strauss fit 17 examens avec résultat négatif dans tous les cas. Huguenin présente deux cas où il a pu isoler du sang de deux phtisiques un streptocoque ; une ponction de la rate lui donne aussi un streptocoque.

Beco prélève du sang veineux chez 20 malades, pendant les dernières heures de leur vie, et dans tous les cas ses cultures restèrent stériles. Kerschensteiner sur un total de 194 prélèvements, où la technique fut suffisante pour qu'il n'ait pas de doute sur la valeur de ses résultats, obtint 20 résultats positifs, mais presque toujours au moment de l'agonie. Zanoni, en 1900, cultive le sang ramené par ponction du poulmon chez 14 phtisiques et dans six cas il a obtenu le staphylocoque (quatre malades fébriles, deux apyrétiques). Pierre Teissier recueillait le sang dans la veine et répartissait un centimètre cube dans 6 à 8 tubes de culture ; il insiste sur la nécessité de ne pas faire une répartition trop généreuse dans les tubes, et c'est à cela qu'il attribue les échecs de Strauss et de Béco. Sur cinquante-trois malades atteints de tuberculose chronique ulcéreuse avec fièvre, fièvre n'ayant pas toujours le

type hectique, il a eu neuf résultats positifs : dans deux cas, c'était le staphylocoque doré, dans quatre, le staphylocoque blanc et enfin dans trois autres cas le streptocoque.

En 1903, M. Lemierre, dont la technique présente toute garantie de sûreté, vu les très nombreux résultats positifs obtenus dans les infections les plus variées, ensemence 10 cc. de sang dans 300 à 500 gr. d'eau peptonée. Il obtint chez huit tuberculeux porteurs de cavernes pulmonaires et présentant tous les signes d'infection profonde de façon constante des résultats négatifs. Il croit cependant qu'il y a pénétration passagère à un moment donné de microbes pyogènes dans le sang, et ce qui le prouve, ce sont les endocardites et les phlébites qui seraient dues aux microbes secondaires. En 1907, Spillmann, Simon et Richard rapportent un cas de tuberculose pulmonaire ulcéro-caséuse à marche rapide, où le sang fournissait un bâtonnet semblable au « bacillus mesentericus vulgaris » et un autre élément semblable au bacille de Bienstock. Ils attribuent à ces bactéries un rôle saprophyte.

En 1908, Parrichi de Gênes examine le sang de quatre phtisiques, quinze mois, deux mois, quinze jours avant la mort et qui a isolé une fois un pneumocoque, sans réaction spéciale, pathogène pour la souris. La thèse de Braun, de 1912, comprend huit cas d'infection sanguine à pneumocoques chez des tuberculeux pulmonaires. En 1913, Avary et Lyall examinent le sang de cinq bronchéctasiques, de sept tuberculeux au début, de soixante-cinq tuberculeux moyens, de trente-huit avancés et un au moment de la mort sans trouver à aucun moment de bactériémie caractérisée. Ernst Peters, en 1914, essaye de déterminer la

part de l'infection mixte par les réactions humorales : fixation de l'alexine par le serum de malades et les microbes notés dans leurs crachats et la réaction d'agglutination. Il trouve des réactions positives dans des cas où les crachats présentent des éléments microbiens autres que le bacille de Koch, mais aussi dans des cas où le bacille de Koch est pur. Fairfack, Hael et Hervey publient en 1917 leurs recherches sur les infections dans le sang de tuberculeux : ils trouvent que le sang est infecté chez deux malades sur quarante-trois examinés. Hall décrit le streptococcus non hémolyticus comme l'agent pathogène le plus fréquent dans la tuberculose pulmonaire. H.-J. Corper, W.-G. Donald et N.-W. Antz, rapportent neuf cas de cultures positives sur deux cent seize phtisiques (quatre staphylocoques considérés comme des contaminants ; un tetragène, deux pneumocoques, deux streptocoques).

Au total, les recherches que nous venons d'énumérer portent sur six cent quatre-vingt-sept cas ; le nombre de cultures positives remonte à quarante-cinq, donc la fréquence de septicémies pyogènes chez des phtisiques serait d'après nos prédécesseurs de 6,5 %. Mais de ce nombre il nous faut, croyons-nous, éliminer les expériences où la technique était défectueuse, comme celle de Jakowski qui prélevait du sang par piqûre du doigt, comme celle de Zanon qui ramène son sang par ponction du poulmon malade et nous voyons alors que les cultures positives se réduisent à un nombre minime ; nous sommes donc en droit de conclure que les septicémies pyogènes ne se rencontrent au cours de la tuberculose pulmonaire qu'à titre exceptionnel.

Formule leucocytaire. — Certains auteurs ont ratta-

ché aux infections secondaires les modifications dans la composition du sang, dans la formule hémoleucocytaire qui se produit dans la tuberculose pulmonaire ulcéreuse. Hayem fut le premier à remarquer combien l'état phlegmatique du sang était plus marqué dans les cas où une autre infection s'associerait à la tuberculose. Stein et Erbmann, Grawitz essayent de dissocier les perturbations de l'équilibre leucocytaire, ce qui revient à la tuberculose elle-même et ce qui était la part de microbes surajoutés. On attache une importance croissante à ces associations secondaires et une série d'auteurs (Strauer, Klein, Appelbaum, Lœper) arrivent à conclure que la tuberculose pure ne s'accompagne pas de grandes modifications leucocytaires et que celles-ci relèvent entièrement de l'infection secondaire. D'après les mêmes auteurs les tuberculoses aiguës, en particulier la granulie, s'accompagnent d'hypoleucocytose ou d'une leucocytose modérée. Halbron trouve que la tuberculose au début ne s'accompagne pas de grandes modifications leucocytaires ; dans ses périodes avancées, au contraire, on constate la formule hématologique des infections suppuratives : leucocytose plus ou moins intense et surtout polynucléose très marquée. D'Oelsnitz a vu la même modification se produire après inoculation d'un crachat contenant à la fois des bacilles tuberculeux et des microbes pyogènes.

A l'état actuel de nos connaissances on admet — et les classiques sont d'accord sur ce point — qu'aux premières périodes il peut y avoir une légère leucocytose, et de la polynucléose s'il existe de la fièvre ; les éosinophiles sont en quantité normale. Au moment des cavernes on constate une leucocytose qui atteint fréquemment 30.000, au lieu

de 6.000. Gravitz et Loepper l'attribue aux infections secondaires, Besançon et Labbé à la fièvre ; de fait sa marche est assez parallèle à celle de la température ; *mais elle ne va pas en s'accroissant progressivement jusqu'à la mort ; elle évolue parallèlement aux poussées évolutives de la maladie et se rapproche de la normale dans les périodes d'accalmie. Ces notions sont évidemment en faveur de l'infection tuberculeuse ; c'est donc celle-ci, et non pas l'infection secondaire, qui cause les modifications dans la formule leucocytaire* dans les formes communes avec poussées évolutives ulcéreuses. De plus, dans la bronchopneumonie tuberculeuse et la pneumonie caséuse il y a augmentation légère de leucocytes et polynucléose appréciable. Quant à la granulie, les résultats sont contradictoires : hyperleucocytose d'après Osler, hypoleucocytose pour Besançon et Labbé, peu de modifications dans le nombre de leucocytes pour Halbron.

Réaction glycogénique d'Ehrlich. Ehrlich a montré qu'en exposant des lames de sang desséché aux vapeurs d'iode, les leucocytes se teintaient en jaune, sauf les points contenant du glycogène qui prenaient une coloration brun-acaïou. Cette réaction est surtout marquée dans le sang de malades atteints de suppurations diverses. Kaminer l'a recherchée et observée chez des phtisiques gravement atteints qui présentaient de la fièvre hectique. En comparant ces résultats avec ceux obtenus dans les processus septiques et suppuratifs, il conclut que la réaction est l'expression de l'infection mixte par les microbes pyogènes.

Schroeder s'est livré aux mêmes études chez trente phti-

siques qui étaient pour la plupart des cavitaires et qui présentaient les divers types de fièvre. La réaction d'Ehrlich fut négative dans tous les cas, sauf chez deux malades où elle fut suspecte : il s'agissait dans un cas d'une tuberculose laryngée grave avec ulcérations, dans l'autre d'une tuberculose miliaire aiguë. Mais Kaminer a examiné le sang de ses malades peu de temps avant la mort, et d'après Schröder c'est là l'explication de leur désaccord à cette période l'organisme devient le rendez-vous de microbes de toutes sortes et on s'explique que la réaction glycogénique puisse se produire. *Il est donc bien difficile de voir dans les recherches de Kaminer une indication nette sur le rôle des infections secondaires dans les modifications pathologiques du sang de tuberculeux.*

CHAPITRE DEUXIEME

OBSERVATIONS ET RECHERCHES PERSONNELLES

En étudiant les infections secondaires dans la tuberculose pulmonaire nous avons eu l'attention spécialement attiré *sur la fièvre des tuberculeux* et sur l'allure terminale de ces malades. D'autre part nous avons effectué des recherches de laboratoire assez nombreuses.

Aussi rangerons-nous nos observations sous trois chefs : Dans une première série nous citerons celles qui ont trait à la fièvre des tuberculeux. Dans une deuxième série nous communiquerons les recherches que nous avons effectuées au laboratoire et les résultats qu'elles nous ont donnés.

A. Observations concernant la fièvre des tuberculeux

OBSERVATION I

M..., Hôpital du Perron, service de M. le professeur Piéry.

Epilepsie chronique. Poussée de bronchite aiguë avec sclérose probable du sommet droit.

Autopsie. : Granulie généralisée aux deux poumons sans aucun signe cavitare.

Il s'agit d'un malade qu'on amène à l'infirmerie pour une bronchite datant d'un mois et qui se prolonge.

A l'auscultation : sur toute l'étendue de deux poumons on perçoit des sibilances avec gros sous-crépitanes disséminés, non en foyer. Au sommet droit légère submatité sans signes d'ulcération.

La température, depuis un mois, est assez élevée atteignant le plus souvent et irrégulièrement 39° et 39°5, descendant fréquemment aussi et irrégulièrement à 37°5.

Le malade est amaigri mais son état général ne donne pas l'impression d'être grave et l'on fait le diagnostic de broncho-alvéolite subaigue chez un tuberculeux scléreux. Huit jours après le malade succombait avec des signes d'asphyxie.

Les autres observations proviennent de l'Hôpital complémentaire 67, de Saint-Genis-Laval.

OBSERVATION II

B. Claudius, 38 ans.

Bacillose pulmonaire à forme de broncho-alvéolite. Ulcération nette du sommet gauche, probable du sommet droit. Poussée récente de broncho-alvéolite de la moitié supérieure du poumon gauche.

14 décembre 1919 : Dyspnée intense (45). Pouls 144. Température entre 37°5 et 39°5 à grandes oscillations depuis quelques jours. Râles sous-crépitanes dans toute l'étendue du poumon gauche et disséminés aussi au niveau de la moitié supérieure du poumon droit. Décès le 11 janvier 1920.

Autopsie : Poumon gauche très volumineux, est envahi complètement par des granulations grises, transparentes. Le poumon droit présente des tubercules ramollis et des granulations grises.

OBSERVATION III

K. Paul, 26 ans.

Bacillose pulmonaire commune bilatérale à tendance caséuse. Signes spéléonchiques aux deux sommets. Juin 1920 : Température entre 38° et 40°2. Dyspnée continue. Pouls 136. Tension 11-7. Décès le 30 juillet 1920.

Autopsie : Poumon droit : caverne remplie de pus, nombreux tubercules et très nombreuses granulations. Au poumon gauche caverne au lobe supérieur et dans toute l'étendue on trouve des tubercules caséifiés et granulations.

OBSERVATION IV

G. Fernand, 29 ans.

Bacillose pulmonaire commune à prédominance unilatérale. Bronchopneumonie scissurale droite. Température entre 37°5 et 39°2. Grandes oscillations assez régulières. Dyspnée marquée. Pouls 132. Etat cachectique. Décès le 9 janvier 1920.

Autopsie : Adhérences bilatérales. *Au sommet du poumon droit* spelonqué avec poussée de granulations récente farcissant l'ensemble du poumon. *Au poumon gauche*, au sommet, infiltration assez dense des tubercules crus. Dans le reste du poumon semis de granulations plus discrets et plus petits.

OBSERVATION V

Z..., 25 ans.

Bacillose pulmonaire fibrocaséuse. Poussée évolutive fibrocaséuse du sommet gauche. Poussée d'entérite dysentérique antécédente. Température entre 37°5 et 40° à forme hectique. Symptômes généraux très graves. Décès le 19 novembre 1920.

Autopsie : *Au poumon gauche* nombreuses cavernules et tubercules caséifiés. Au niveau du lobe supérieur dans le tiers moyen petits points de poussées pneumoniques avec fines granulations. *Au poumon droit* nombreuses efflorescences de petits tubercules récents occupant les deux tiers supérieurs.

OBSERVATION VI

E... Lucien, 24 ans.

Bacillose pulmonaire évolutive. Granulie subaiguë probable. Pouls 128. Dyspnée apparente. Respiration 38. Battements des ailes du nez. Cyanose ungueale nette. Température à grandes oscillations (deux grandes suivies généralement de deux plus petites) entre 37°5 et 39°4. Décédé le 26 juin 1920.

Autopsie : Dans toute l'étendue du *poumon gauche* des très nombreuses granulations miliaires et des nombreux tubercules caséifiés. *Poumon droit* : nombreuses granulations au sommet et à la base. La partie moyenne est fortement congestionnée.

OBSERVATION VII

B... Eugène, 28 ans.

Bacillose pulmonaire à forme de granulie subaiguë et prolon-

gée ou forme bronchopneumonie avec épanchement léger de la base droite en voie de résolution.

Tension 10 et $\frac{1}{2}$ — 6. Respiration 42. Pouls 130. Température à grandes oscillations un peu irrégulières entre 38° et 40°. Toux tenace. Expectoration muco-purulente abondante. Décès le 8 mars 1920.

Autopsie : Au sommet du *poumon droit* une petite caverne; sur tout le reste de la hauteur granulations multiples. Le *poumon gauche* est littéralement farci de tubercules ramollis ou non.

OBSERVATION VIII

C. Michel, 28 ans.

Bacillose pulmonaire commune à prédominance congestive et hémoptoïque. Poussée congestive du tiers moyen du poumon gauche avec ulcération juxta-scissurale. Tension 10 $\frac{1}{2}$, 6 Tachycardie. Amaigrissement très marqué. Température entre 38°4 et 40° une peu irrégulière. Décès le 25 mai 1920.

Autopsie : Au *poumon gauche* : dans tout le lobe inférieur une éruption des granulations miliaires extrêmement denses. Le lobe supérieur gauche présente quelques rares efflorescences de petits tubercules en grappe localisés à l'extrême sommet. *Poumon droit* : emphysème très marqué à la face externe et les bords. Le lobe supérieur est farci des petits tubercules crus. Au niveau de tout le lobe inférieur petites granulations miliaires extrêmement denses.

OBSERVATION IX

F... Léon, 40 ans.

Bacillose pulmonaire commune bilatérale à tendance caséuse. Signes d'ulcération spéonçique aux deux sommets. Respiration 40. Pouls 112 Tension 11 $\frac{1}{2}$, 9. Température entre 38° et 39° à petites oscillations. Décédé le 21 août 1921.

Autopsie : *Poumon droit* : Le lobe supérieur est transformé en une immense caverne remplie de pus. Le reste du poumon est parsemé des tubercules ramollis et des granulations miliaires disposés en îlots.

Le poumon gauche très adhérent, présente au sommet une caverne. Le tiers moyen, nombreux tubercules caséifiés et des granulations grises.

Tous ces malades à côté des lésions cavitaires indénia-

bles et d'ailleurs souvent considérables, présentent des lésions étendues de *généralisation de processus tuberculeux sous la forme des lésions récentes*. Ces lésions sont tantôt des poussées de granulie plus ou moins généralisée, tantôt des poussées des petits tubercules en période de crudité et non ulcérés. La juxtaposition des lésions avec les symptômes cliniques présentés par les malades montre bien, *que se sont ces lésions de généralisation récente qui ont amené le malade à l'hôpital* venu pour y faire sa poussée tuberculeuse terminale. Par suite il semble bien également que la fièvre présentée par ces malades soit comme les autres symptômes en rapport direct avec la poussée récente et terminale des granulations et des tubercules et non pas avec l'infection d'origine spelonquique, émanée des cavernes existant depuis fort longtemps et à manifestations cliniques plus ou moins silencieuses du point de vue des phénomènes généraux tout au moins.

A signaler d'ailleurs tout particulièrement que le malade de l'observation I qui, sans présenter le type régulier de la fièvre hectique, avait cependant une température oscillant très irrégulièrement entre $37^{\circ} 5$ et $39^{\circ} 5$, a présenté exclusivement à l'autopsie un processus de granulie pulmonaire sans aucune ulcération cavitaire ou autre et par conséquent *a présenté un type indéniable de fièvre élevée et à grandes oscillations irrégulières relevant de la seule infection tuberculeuse*. Nous signalerons encore le malade de l'observation 9, qui présentait des cavernes aux deux sommets, et une fièvre relativement peu élevée et à petites oscillations.

Il semble donc bien d'après l'ensemble de ces observations que, tout au moins sur le terrain anatomo-clinique,

la plupart des grands processus thermiques terminaux chez les tuberculeux pulmonaires, qu'ils soient réguliers, qu'ils soient irréguliers jusqu'à la production du type hectique; il semble donc, disons-nous, que tous ces mouvements fébriles s'interprètent uniquement par intervention des poussées terminales purement tuberculeuses sans qu'il ait lieu de faire appel à des processus microbiens surajoutés dont l'intervention devient en tout cas tout à fait hypothétique.

B. Réflexions sur l'allure terminale des phtisiques

Les malades que nous avons observés pendant les dernières semaines de leur vie présentaient, comme du reste tous les phtisiques, une allure terminale spéciale que l'on n'observe généralement pas dans les autres maladies, tant au point de vue mental que symptomatique. Cette allure terminale ne se retrouve d'ailleurs pas non plus chez les chirurgicaux infectés avec lesquels surtout nous voulons établir un parallèle. Ce qui frappe surtout dans l'habitus de nos phtisiques, c'est le calme répandu sur leur face et contrastant avec les symptômes généraux extrêmement graves qu'un examen complet révèle au médecin. Les malades interrogés avec soin finissent par reconnaître l'existence de certains de ces symptômes, mais encore ne le font-ils souvent qu'avec des réserves d'un optimisme vraiment déconcertant. Leur face est le plus souvent pâle, les muqueuses sont décolorées, celles des lèvres et de la bouche principalement ; la pâleur du voile du palais est, à ce point de vue, très caractéristique, quoique inconstante. En opposition avec cette pâleur, il y a souvent de la rougeur des pommettes qui persiste jusqu'au dernier

jour. Nous n'observons pas chez nos phtisiques ce teint plombé, ce facies tiré des infectés chirurgicaux ; de délire, ni des troubles psychiques, ni cette « agitation calme » de si mauvais augure. L'état mental en particulier reste intact ; le grand phtisique fait des projets d'avenir la veille de sa mort et bien souvent il s'éteint, sans avoir conscience que la fin est si proche, épuisé, quelquefois avec un sourire aux lèvres. C'est le cas d'un officier, qui mange avec appétit malgré ses 40° de fièvre, et qui projette une demi-heure avant sa mort de louer une villa pour passer sa convalescence. C'est le cas d'un autre malade qui, sous-officier de carrière, ne veut pas se laisser réformer désirant auparavant terminer ses quinze ans de service pour avoir sa retraite. Nous aurions pu citer nombre d'anecdotes et des mots, cyniques mais surtout tristes concernant la mort où le cimetière et qui circulent couramment dans les salles des grands tuberculeux (boulevard des allongés, champ des courses, etc).

Chez nos tuberculeux à la période ultime nous observons tous les types de fièvre. Tantôt le pouls suit l'évolution thermique, tantôt, et le fait est relativement fréquent, le pouls est aux environs de 100, alors que le thermomètre n'indique qu'un 38°. En général le pouls reste petit et accéléré allant jusqu'à 100, parfois au-dessus pendant la matinée, pour augmenter encore au moment de l'exacerbation fébrile vespérale. Un caractère important de cette fièvre est de *ne pas être ressentie*, et tel malade qui a une température de près de 40° n'en est pas incommodé et conserve même son appétit. Ces faits sont loin d'être exceptionnels chez les phtisiques. Par contre les infectés chirur-

gicieux ressentent souvent de frissons, des frissonnements prolongés, perdent constamment leur appétit.

Il semble donc d'après ces constatations que *l'allure générale des grands phtisiques à la phase terminale est empreinte des caractères spécifiques, que ces troubles sont produits par le bacille de Koch et ses toxines puisqu'on ne les retrouve pas avec cette entité chez d'autres infectés, et, à notre sens, il n'y a pas lieu d'invoquer les infections secondaires pour expliquer la cachexie et la mort des phtisiques.*

C. Recherches et résultats de laboratoire

Nous diviserons ce sous-chapitre en trois parties. Dans la première nous décrirons la technique de nos recherches, dans la deuxième nous exposerons les observations, provenant toutes de l'Hôpital Complémentaire n° 67, de Saint-Genis-Laval, au laboratoire duquel nous avons effectué ces recherches, et enfin dans la troisième partie nous communiquerons les résultats obtenus.

I. Technique des recherches

1° Recherche des infections secondaires dans le sang.

— Nous avons recherché les infections secondaires dans le sang. Pour cela nous avons fait un prélèvement de sang par ponction veineuse en ayant soin de prendre les précautions minutieuses d'asepsie. Puis à l'aide d'une pipette nous avons aspiré du sang directement dans la seringue et avonsensemencé immédiatement trois à cinq gouttes dans chacun de quatre tubes contenant les milieux sui-

vants : bouillon, gélose, gélose-sérum, milieu T (gélose-peptone). Nous les laissons à l'étuve que nous portons à 37° en examinant nos tubes tous les jours, pendant trois, quatre jusqu'à sept jours.

2° Recherche directe du bacille de Koch dans le sang.

— Nous avons recherché le bacille de Koch dans le sang par examen direct sur lame renonçant à le cultiver vu les difficultés considérables de technique pour obtenir une culture du bacille tuberculeux. Nous l'avons cherché d'après la méthode de Sabathé et Buguet ; ces auteurs croient que le bacille de Koch se trouve toujours à la partie superficielle du caillot et presque jamais dans le caillot. La rétraction de celui-ci chasserait vers sa surface les corps bacillaires contenus dans la masse du coagulum. Voici les détails de notre manipulation, toujours d'après la méthode des auteurs ci-dessus : Après avoir prélevé 4 ou 5 cc. de sang aseptiquement dans un tube conique à étranglement supérieur, nous avons laissé le sang se coaguler à 25°, le caillot se rétracter et le sérum s'exsuder sans aucune agitation. Nous avons enlevé ensuite tout le sérum à la pipette et prélevé une parcelle dans la zone rouge claire située exactement à la limite de séparation de la partie solide et liquide. Nous faisons nos étalements sur lames neuves, préalablement lavées à l'acide sulfurique pour supprimer toute chance de présence accidentelle d'un acido-résistant quelconque, et nous les avons colorés au Ziehl, à froid.

3° Inoculation du sang aux cobayes. Nous avons inoculé du sang de ces mêmes malades aux cobayes. Les ino-

culations ont été faites au lit du malade immédiatement après la ponction veineuse et avec la même seringue. Un premier lot de dix cobayes a été inoculé dans le tissu cellulaire sous-cutané de l'abdomen avec 3 à 5 cc. de sang, puis cinq cobayes ont reçu des injections d'un *caillot* de 10 cc de sang dilacéré dans du sérum physiologique. Enfin, deux derniers cobayes ont été inoculés avec un caillot macéré dans du sérum physiologique provenant de 20 cc. de sang.

4° Recherche directe des microbes associés dans les crachats sur lame. — Chez les mêmes malades nous examinons les crachats au point de vue de microbes associés. Après avoir fait soigneusement gargariser le malade et recueilli l'expectoration dans un flacon stérilisé nous prélevons une parcelle dans la profondeur du crachat. Les microbes saprophytes des voies supérieures, les pyogènes de suppurations bronchiques et de lésions pulmonaires étant les mêmes, par suite de la possibilité de communication et la continuité des différentes parties de l'appareil respiratoire entre elles, nous n'attachions pas une grande importance à séparer dans les crachats les parties superficielles des parties profondes, comme le faisaient nos prédécesseurs.

La collaboration était faite suivant le procédé Ziehl-Kühne : Après avoir fixé lentement la préparation à la chaleur et laissé la lame pendant dix à quinze minutes dans le liquide de Ziehl chaud, nous l'avons faite passer pendant quelques secondes dans une solution d'aniline chlorhydrique à 2 % ,plongé rapidement dans de l'alcool absolu et observé à l'objectif avec immersion.

II. Observations résumées des malades chez lesquels nous avons effectué nos recherches de laboratoire.

Elles proviennent toutes de l'hôpital complémentaire n° 67, de Saint-Genis-Laval.

OBSERVATION I

M... R., 22 ans, salle Castelnau.

Début en mars 1920 par une série d'hémoptysies, d'amaigrissement et de fièvre. Diagnostic (octobre 1920) : *Pneumonie caséuse du lobe supérieur droit*. Pneumothorax artificiel, puis pleurésie séro-fibreuse droite. La température oscille entre 38° et 39°, cachexie progressive, décès 24 février 1921.

Réaction de déviation de complément positive.

Hémocultures (2 décembre), négatives.

Recherche directe du bacille de Koch dans le sang, positive sur deux lames.

Inoculation au cobaye de 10 cc. de sang, négative (autopsie).

Examen des crachats : 1° le 2 décembre : bacilles de Koch, streptocoques ; 2° le 26 janvier 1921 (l'état du malade s'aggrave) : bacilles de Koch, pneumocoques, tétragènes.

OBSERVATION II

Ch..., 30 ans, salle Castelnau.

Hémoptysie en septembre 1914. Eronchopneumonie en juin 1917. Actuellement (octobre 1920) : *bacillose pulmonaire commune*. Ulcération ancienne du sommet droit en voie de sclérose. Seconde poussée évolutive en voie de résolution de la région moyenne apertienne du côté opposé. Pleurésie avec épanchement séro-fibreux de la base droite. Température en clocher entre 38° et 40°. Décès le 29 janvier 1921. Réaction de déviation de complément positive.

Hémocultures négatives. Inoculation de 3 cc. de sang au cobaye négative. Recherche directe du bacille de Koch dans le sang, négative.

Examen des crachats : bacilles de Koch, staphylocoques, pneumocoques, tétragènes.

OBSERVATION III

B... J., 22 ans, salle Joffre.

Entre à l'hôpital le 1^{er} novembre 1920. Diagnostic : *Ancienne pleurésie séro-fibrineuse de deux bases ; persistance d'un petit épanchement ou de pachypleurite avec congestion pulmonaire sous-jacente*. Bruits pseudo-cavitaires dans la région seissurale droite. Le 8 décembre, apparition des légers phénomènes méningés, qui s'amendant d'abord, puis reprennent avec intensité le 24 janvier. Décédé le 30 janvier 1921.

Réaction de déviation de complément.

Hémocultures, pas de troubles. Recherche directe du bacille de Koch dans le sang, négative. Inoculation de sang (5 cc.) au cobaye, négative.

Examen des crachats (10 décembre) : pas de bacilles de Koch, nombreux pneumocoques, staphylocoques.

OBSERVATION IV

G... L., 33 ans, salle Joffre.

Antécédents très entachés de tuberculose. *Sclérose pulmonaire bacillaire diffuse avec emphysème et poussées pneumoniques hémoptoïques récidivantes. Poussée pneumonique non hémoptoïque, mais traînante de la base gauche.*

Absence des lésions évolutives ulcéreuses.

Température irrégulière entre 37°4 et 38°2.

Hémocultures, négatives. Recherche directe du bacille de Koch dans le sang, négative.

Crachats : pas de bacilles de Koch, nombreux tetragènes et quelques amas de staphylocoques.

OBSERVATION V

R..., 26 ans, galerie des officiers.

Début en janvier 1921. *Pneumonie caséuse gauche*. Etat général très grave. Température 40° matin et soir. Pneumothorax artificiel. Décès le 19 mars 1921.

Réaction de déviation de complément, négative.

Hémocultures négatives. Recherche directe du bacille de Koch dans le sang, positive (sur deux lames).

Examen des crachats : *quelques pneumocoques, cocci et tetragènes, bacilles de Koch.*

OBSERVATION VI

V..., 32 ans, salle Joffre.

Bacillose pulmonaire. Sclérose actuelle du sommet droit. Signes de poussée évolutive dans les antécédents. Pas de signes de lésions évolutives actuelles.

Recherche directe du bacille de Koch dans le sang, négative.

Examen des crachats : rares pneumocoques, quelques amas de staphylocoques.

OBSERVATION VII

G..., 28 ans, salle Castelnau.

Début en juin 1919, par pleurésie de la base droite.

Actuellement (novembre 1920) : *bacillose pulmonaire commune. Poussée évolutive à prédominance pneumonique au sommet droit. Température entre 37° et 38°5. Etat général grave. Part chez lui, non amélioré.*

Hémocultures négatives.

Inoculation du sang (3 cc.) au cobaye, négative. Recherche directe du bacille de Koch dans le sang, négative.

Examen des crachats : 1° décembre 1920 : quelques très rares bacilles de Koch, streptocoques positifs et quelques rares pneumocoques ; 2° janvier 1921 : l'état du malade s'est aggravé, bacilles de Koch, pneumocoques et cocci.

OBSERVATION VIII

G..., 34 ans, salle Castelnau.

Diagnostic : Bacillose pulmonaire aiguë. Ulcération spéléonculaire dans le sommet postérieur à gauche. Etat général très grave. Fièvre hectique entre 37°8 le matin et 40° le soir. Pneumothorax spontané.

Décédé le 24 février 1921.

Recherche de bacilles de Koch dans le sang, négative. Examen des crachats : bacilles de Koch peu abondants, assez nombreux pneumocoques, rares tetragènes.

OBSERVATION IX

M..., 31 ans, salle Joffre.

Diagnostic : Poussées de congestion récidivantes des sommets

avec sclérose discrète probable du sommet droit sans évolution ulcéreuse. Température 37°, soir 38°5. Part amélioré.

Recherche des bacilles de Koch dans le sang, négative. Examen des crachats : quelques staphylocoques, tétragènes, pas de Koch.

OBSERVATION X

B..., 29 ans, salle Joffre.

Début de la maladie en novembre 1918. Actuellement (janvier 1921), sclérose discrète probable du sommet droit avec bronchite chronique et emphysème accentué. Troubles dyspeptiques d'origine hépatique avec état général satisfaisant.

Réaction de déviation de complément, nettement positive.

Recherche du bacille de Koch dans le sang, négative.

Hémoculture, négative.

Inoculation de 5 cc. de sang au cobaye, négative.

Examen des crachats : quelques amas de tétragènes, quelques streptocoques, pas de bacilles de Koch.

OBSERVATION XI

N..., 34 ans, salle Castelnau.

Ancien paludéen. Début de la maladie actuelle en août 1920. Diagnostic : *Bacilliose pulmonaire commune avec ulcérations spléno-cycliques bilatérales. Laryngite ulcéreuse bacillaire.* Etat général très grave. Température à grandes oscillations, matin entre 37°-37°8, soir entre 39° et 40°. Cachexie progressive.

† Décédé le 31 mars 1921.

Réaction de déviation de complément, faiblement positive.

Recherche directe du bacille de Koch positive (sur quatre lames).

Hémocultures, pas de troubles. Inoculation de 5 cc. de sang au cobaye, négative (autopsie).

Examen des crachats : 1° 30 novembre : présence des streptocoques et rares bacilles de Koch ; 2° 19 mars 1921 : assez nombreux amas de staphylocoques.

OBSERVATION XII

D..., 21 ans, salle Joffre.

Début en janvier 1921. Diagnostic : *Poussée pneumonique bacillaire, étendue, non ulcérée du sommet gauche avec cortico-pleu-*

rile sur toute la hauteur du sommet gauche en arrière. Absence d'état fébrile. Conservation de l'état général.

Examen des crachats : 1^o janvier 1921, *quelques pneumocoques, quelques rares tetragènes, quelques levures*, pas de bacilles de Koch ; 2^o mars 1921 (le malade, très nettement amélioré), pas de bacilles de Koch, *nombreux pneumocoques et tetragènes*.

OBSERVATION XIII

A..., 20 ans, salle Joffre.

Début brusque en janvier 1921. Diagnostic : *petite poussée pneumonique du sommet gauche*. Température 38°.

Réaction de déviation de complément, négative.

Examen des crachats le 10 janvier : *quelques pneumocoques, quelques tetragènes, quelques lephthotrix*.

Le 14 mars (la température devient normale) : *quelques pneumocoques et quelques amas de staphylocoques*.

OBSERVATION XIV

S..., 36 ans, salle Saint-Michel.

Début en novembre 1918. Actuellement (octobre 1921) : *Bacillose pulmonaire commune à prédominance fibreuse. Ulcération faiblement extensive du sommet gauche. Poussées de bronchites récidivante avec emphysème et petit asthme*. Température entre 38° et 39°. Etat général pas mauvais.

Février 1921 : *Nouvelle poussée évolutive sans localisation nette*. Température autour de 40°. L'état général s'aggrave. *Recherche directe du bacille de Koch dans le sang, négative*.

Hémocultures négatives.

Examen des crachats : 1^o décembre 1920 : *staphylocoque, pneumocoques et bacilles de Koch* ; 2^o 5 février 1921, *rare pneumocoques, tetragènes, cocci indéterminés et bacilles de Koch*.

OBSERVATION XV

M..., 24 ans, salle Saint-Michel.

Diagnostic (novembre 1920) : *Bacillose pulmonaire commune, poussée évolutive, ulcéreuse et à caractère pneumonique du sommet gauche. Actuellement (mars 1921), en voie de rémission ; état subfébrile*.

Réaction de déviation de complément, positive.

Recherche des bacilles de Koch dans le sang, négative

Inoculation de 3 cc. de sang au cobaye, négative (autopsie).

Crachats : 1^o décembre 1920 : *bacilles de Koch, pneumocoques et tetragènes* ; 2^o le 17 mars 1921 : rien ; 3^o 6 mai : *quelques pneumocoques et tetragènes.*

OBSERVATION XVI

M..., 33 ans, salle Saint-Michel.

Début en juin 1918. Entre à l'hôpital le 3 août 1920. Diagnostic : *Bacilliose pulmonaire commune à prédominance fibreuse. Sclérose discrète du sommet droit. Poussée évolutive du sommet gauche.* Etat subfébrile, amaigrissement. Actuellement (mars 1921, en voie de rémission.

Recherche directe du bacille de Koch dans le sang, négative. Hémocultures négatives.

Inoculation de 3 cc. de sang au cobaye, négative.

Examen des crachats : 1^o 29 décembre 1920 : *streptocoques, staphylocoques, pneumocoques, amas de tetragènes, bacilles de Koch* ; 2^o le 3 mars 1921 : *pneumocoques, tetragènes, leptothrix et amas de staphylocoques, bacilles de Koch.*

OBSERVATION XVII

M..., 33 ans, salle Castelnau.

Début en janvier 1920. Diagnostic : *bacilliose pulmonaire commune bilatérale. Ulcération spéléncique du sommet droit. Poussée évolutive récente au niveau de la scissure gauche antérieure.*

Etat général de plus en plus grave. Température entre 37° et 39°, grandes oscillations.

Réaction de déviation de complément, négative.

Recherche directe des bacilles de Koch dans le sang, positive. Inoculation au cobaye de 10 cc. de sang, négative. Hémocultures négatives.

Examen des crachats : *assez nombreux pneumocoques et quelques amas de tetragènes, bacilles de Koch.*

OBSERVATION XVIII

B..., 20 ans, salle Joffre.

Pleurésie aiguë séro-fibrineuse (en décembre 1920). Symphyse pleurale consécutive avec absence des lésions ulcéreuses sous-jacentes. Température ne dépasse pas 38°. Examen des crachats : 1^o 2 février, *pas de bacilles de Koch, tetragènes, pneumocoques et amas de staphylocoques*. 2^o 4 mai, nombreux pneumocoques.

OBSERVATION XIX

Ch..., 21 ans, salle Castelnau.

Adénite cervicale en août 1920. Bronchite à la même époque. Entre à l'hôpital en décembre 1920. Diagnostic : *Bacillose pulmonaire à forme de broncho-alvéolite, granulie subaigüe ou discrète*. Température à 40° pendant vingt jours puis descendant à 38°2. Quitte l'hôpital le 16 février 1921, un peu amélioré.

Recherche des bacilles de Koch dans le sang, négative.

Hémocultures, négatives.

Inoculation au cobaye de 10 cc. de sang, négative (autopsie).

Examen des crachats : *streptocoques, staphylocoques, nombreux pneumocoques, rares tetragènes, quelques bacilles de Koch.*

OBSERVATION XX

B..., 21 ans, galerie des officiers.

Bacillose pulmonaire commune unilatérale à tendance caséuse. Ulcération spéléonque au sommet droit. Pneumothorax artificiel le 14 octobre 1920. On note une amélioration qui va en s'accroissant pendant deux mois. Le 20 décembre brusquement granulie suraigüe ; décès le 24 décembre 1921.

Réaction de déviation de complément, nettement positive.

Recherche de bacilles dans le sang, (le 12 décembre 1920), positive.

Inoculation de 5 cc. du sang au cobaye, négative.

Hémocultures, négatives.

Examen des crachats le 19 décembre : *nombreux pneumocoques, staphylocoques, tetragènes et leptothrix.*

OBSERVATION XXI

C..., 30 ans, salle Castelnau.

Pas d'antécédents. Début en septembre 1920. Diagnostic (décembre 1920). *Bacillose pulmonaire commune bilatérale. Poussée de granulie subaigüe.* Température entre 39° et 40° pendant tout son séjour. A l'autopsie on trouve une spéléonque au poumon droit et six au poumon gauche.

Réaction de déviation de complément, très nettement positive.

Recherches directes des bacilles de Koch dans le sang, positive (sur trois lames).

Hémocultures, pas de troubles.
Inoculation au cobaye de 5 cc. de sang, négative (autopsie).
Examen des crachats : streptocoques et pneumocoques, bacilles de Koch en très grande quantité.

OBSERVATION XXII

G..., 30 ans, salle Joffre.
Hémoptysie en 1915. Actuellement (octobre 1920) : *Bacillose fibreuse discrète des sommets. Emphysème léger. Adhérences pleurales diaphragmatiques gauches, suites de pleurésie ancienne. Poussée récidivante de bronchite, de congestion légère sans lésion ulcéreuses. Poussée congestive actuelle discrète du sommet droit. Température 38°.*
Recherche directe de bacilles de Koch dans le sang, négative.
Examen des crachats : pas de bacilles de Koch, amas de staphylocoques et cocci.

OBSERVATION XXIII

C..., 28 ans, salle Joffre.
Intoxication par les gaz en mai 1918. Actuellement (oct. 1920) : sclérose pulmonaire diffuse et discrète consécutive avec broncho-alvéolite prédominante aux bases et emphysème. Petites poussées congestives hémoptiques intercurrentes ; troubles fonctionnels assez accusés.
Recherche directe des bacilles de Koch dans le sang, négative.
Crachats : pas de bacilles de Koch, quelques cocci et tetragènes, rares streptocoques.
Réaction de déviation de complément, nettement positive.

OBSERVATION XXIV

A..., 21 ans, salle Joffre.
Début brusque en janvier 1921. *Petite poussée pneumonique hémoptique. Température 38° (janvier). Rémission en mars 1921 (température normale).*
Recherche du bacille de Koch dans le sang, négative.
Crachats : 1° (18 janvier) : quelques pneumocoques, quelques tetragènes, quelques leptothrix. 2° (10 mars) : pneumocoques. 3° (4 mai) : Assez nombreux pneumocoques, quelques cocci.

OBSERVATION XXV

A..., 27 ans, salle Saint-Michel.

Pleurésie aigüe sexo-fibrineuse avec bacillose pulmonaire commune concomittante. Poussée évolutive à caractère pneumonique.

Absence de fièvre.

Examen des crachats : *staphylocoques*, quelques *diplocoques encapsulés*, *bacille de Koch*.

OBSERVATION XXVI

L..., 36 ans, salle Saint-Michel.

Début en février 1921 après une courte période latente.

Diagnostic : *Pneumonie caséuse justo-scissurale du lobe supérieur gauche*, intégrité du poumon droit. Pneumothorax artificiel, pas d'amélioration.

Décédé le 15 mai 1921.

Hémocultures négatives. Recherche directe du bacille de Koch dans le sang, négative. Inoculation de 5 cc. de sang au cobaye, négative. Crachats : 1° le 30 mars (première injection d'azote) : pneumocoques et rares bacilles pseudo-diphthériques, bacilles de Koch ; 2° 4 mai : pneumocoques, bacilles de Koch.

OBSERVATION XXVII

D..., 20 ans, salle Saint-Michel.

Début en mars 1921. *Bacillose pulmonaire commune. Poussée évolutive discrète du sommet droit.*

Le 2 avril, apparition de mouvements spasmodiques spontanés dans la jambe droite, puis dans le bras droit. Cinq jours après : Kernig, raideur de la nuque, parole embarrassée, inégalité pupillaire. Ces phénomènes vont en s'accroissant et le malade meurt de méningite le 9 mai 1921.

Hémocultures négatives.

Inoculation de 20 cc. de sang (caillot) au cobaye, négative. Recherche directe du bacille de Koch dans le sang, négative. Crachats (le 20 avril) : cocci, levures, tetragènes ; (le 6 mai) nombreux pneumocoques, quelques cocci et levures.

Inoculation de liquide céphalo-rachidien (culot après centrifugation) au cobaye, *positive* (autopsie : nombreux ganglions caséifiés).

OBSÉRVATION XXVIII

L..., 21 ans, salle Castelnau.

Bacillose pulmonaire commune à prédominance caséuse. Poussée évolutive discrète ancienne du sommet droit. Poussée évolutive actuelle caséifiante du lobe supérieur gauche.

Hémocultures négatives. Recherche directe du bacille de Koch dans le sang, négative. Inoculation de 20 cc. de sang (caillot) au cobaye, négative (autopsie).

Crachats : assez nombreux pneumocoques, quelques enterocoques, quelques cocci, bacilles de Koch.

OBSERVATION XXIX

M..., 38 ans, salle Castelnau.

Bacillose pleuro-péritonéale à début aigu et simultané. Poussée pneumonique avec pleurésie hémorragique concomitante. Ascite aiguë et transitoire. Albuminurie. Température à grandes oscillations entre 37° et 39°2. Décès le 8 mai 1921.

Réaction de déviation de complément, très nettement positive. Hémocultures négatives. Recherche du bacille de Koch dans le sang, négative. Inoculation de 10 cc. de sang au cobaye, négative.

Crachats (6 mai) : Quelques pneumocoques, quelques amas de tétragènes.

OBSÉRVATION XXX

L..., 30 ans, salle Castelnau.

Bacillose pulmonaire fibrocaséuse. Poussée évolutive et ulcéreuse actuelle juxta-scissurale droite. Poussée évolutive du sommet gauche. Etat général très mauvais. Température entre 37°4 et 39°6, à grandes oscillations régulières. Décédé le 30 avril 1921.

Hémocultures négatives. Recherche directe du bacille de Koch dans le sang, négative. Inoculation de 10 cc. de sang au cobaye, négative (autopsie).

Crachats : bacilles de Koch, quelques amas de tétragènes.

OBSERVATION XXXI

B..., 21 ans, salle Castelnau.

Début en février 1921. Actuellement : bacillose pulmonaire commune. Première poussée évolutive ulcéro-cavitaire du som-

met droit. Poussées évolutives plus récentes des sommets postérieurs. Poussée pleuro-congestive de la base droite. Etat général médiocre. Température entre 37°4 et 39°8 à oscillations irrégulières.

Hémocultures négatives.

Crachats : *bacilles de Koch et rares cocci.*

OBSERVATION XXXII

L..., 20 ans, salle Castelnau.

Bacillose pulmonaire commune à tendance caséuse. Poussée évolutive du sommet gauche avec signes spéléonciques. Température entre 38° et 39°4, irrégulière.

Inoculation de 5 cc. de sang au cobaye, négative.

Examen des crachats : *bacilles de Koch, rares pneumocoques, quelques cocci.*

III. Résultats

Nos résultats se présentent comme suit :

1° Hémocultures faites sur vingt-deux malades, la plupart porteurs des lésions tuberculeuses avancées, présentant des symptômes généraux d'intoxication grave et des différents types de fièvre, élevée presque toujours, ont été *toutes négatives*. Dans trois cas nous avons constaté un trouble mais qui était dû au leptothrix provenant des impuretés de l'air (M. Mérieux).

2° Recherche directe du bacille de Koch dans le sang.

— Sur *vingt-cinq* malades nous avons vu chez *six* des bacilles de Koch. Dans tous les cas positifs nous avons eu au moins deux lames présentant le bacille. Nous attribuons à l'imperfection de notre technique (technique qui demande une assez grande expérience) le relativement petit nombre des résultats positifs. Les auteurs de cette méthode sur 130 examens de sang des tuberculeux à lésions

ouvertes ou fermées, sans ou avec bacilles dans les crachats, à localisation pulmonaire, articulaire ou rénale ont trouvé le bacille 130 fois.

3° Inoculation du sang aux cobayes.

Premier lot de dix cobayes ayant été inoculé avec trois à cinq cc. de sang : après guérison de la plaie produite par l'injection, *ces cobayes n'ont présenté aucun signe de tuberculisation.* Nous méfiant de la possibilité de la tuberculose expérimentale latente, nous avons sacrifié sept de ces cobayes quoiqu'ils ne présentassent cliniquement aucun signe morbide. Les sept autopsies n'ont révélé aucune lésion tuberculeuse ; tous les organes ont été trouvés intacts. Les trois autres cobayes présentent en ce moment une survie de trois mois et demi à cinq mois, ils peuvent donc être considérés comme guéris.

Deuxième lot de cinq cobayes ayant reçu une injection de dix cc. de sang (caillot dissous dans du sérum physiologique). Ils ont présenté des chancres d'inoculation très ulcérés. Mais après cicatrisation des lésions locales, ils n'ont présenté aucun signe de tuberculisation ; deux autopsies pratiquées ont été complètement négatives. Les trois autres cobayes sont après trois mois de survie en bonne santé ; deux femelles ont mis bas, et la progéniture non plus ne présente pas de signes morbides.

Troisième lot de deux cobayes ayant reçu une inoculation de vingt cc. (caillot macéré dans du sérum physiologique). Ces cobayes aussi ont présenté un volumineux chancre d'inoculation. Mais celui-ci a bien guéri, les ganglions n'ont jamais été pris et à l'heure actuelle, plus de deux mois après l'inoculation, ils sont très bien portants.

Un cobaye a été inoculé avec trois cc. de liquide céphalo-rachidien (culot après centrifugation du malade D. (observ. 27), mort de méningite. Ce cobaye a présenté à l'autopsie des signes typiques de tuberculose expérimentale (nombreux ganglions caséifiés).

4° Examens de crachats sur lames.

Sur quarante-trois examens bactériologiques de crachats de nos trente-deux malades nous avons rencontré le pneumocoque trente-trois fois, le tetragène vingt-quatre fois, le staphylocoque quinze fois, cocci indéterminés onze, le streptocoque huit, le leptothrix cinq, levures trois, enterocoque un, bacille pseudo-diphtérique une fois. Nos résultats se présentent donc comme suit :

fréquence du <i>pneumocoque</i>	77 %
<i>tetragène</i>	56 %
<i>staphylocoque</i>	35 %
<i>cocci</i>	25 %
<i>streptocoque</i>	18 %
<i>leptothrix</i>	12 %
<i>levures</i>	7 %
<i>enterocoque</i>	2 %
<i>bacille pseudo-diphtérique</i>	2 %

Nous avons vu ces microbes avec une fréquence et une abondance tellement irrégulière dans toutes les formes cliniques de la tuberculose pulmonaire (depuis les poussées pneumoniques bénignes jusqu'aux lésions cavitaires évolutives) que nous n'avons pu trouver aucun rapport entre la gravité de la forme de la tuberculose, de sa marche et la variété et l'abondance de microbes associés trouvés dans les crachats.

CHAPITRE TROISIEME

LA DOCTRINE DES INFECTIONS SECONDAIRES D'APRES NOS EXPERIENCES ET NOTRE ETUDE CLINIQUE. — DISCUSSIONS

Nous essayerons ici de déterminer, devant les faits établis et d'après nos recherches, quel est le rôle véritable que l'on doit faire jouer aux microbes associés au bacille de Koch dans la marche de la tuberculose pulmonaire. *Le bacille de Koch et ses toxines peuvent provoquer tous les types de fièvre.* Ce qui le prouve, c'est avant tout la fièvre des poussées récentes de granulie, où l'on ne peut pas faire intervenir des microbes secondaires, puisqu'elle peut se produire sans lésions ulcéreuses concomitantes ; c'est la fièvre des tuberculoses fermées ; c'est l'accès fébrile qui se produit après l'injection de tuberculine pratiquée dans un but thérapeutique. Les variations de température sont grandes même dans l'évolution de la même forme de tuberculose pulmonaire ; il existe des cas où la bacillose peut évoluer insidieusement pendant des mois et des années sans qu'on observe de la fièvre et qui ne sont pas nécessairement d'un pronostic bénin. Ces cas sont con-

sidérés par les partisans des infections secondaires comme production de l'infection tuberculeuse pure ; par contre dans les cas où on observe des élévations thermiques il s'agirait pour eux d'une infection mixte. Nous ne voyons pas la raison pour laquelle l'éruption des tubercules dans un poumon et le processus inflammatoire qu'elle provoque, qui, lui n'est pas produit par une infection secondaire, se comporterait autrement qu'une tuberculose pleurale, péritonéale ou méningitique, qui, de l'avis même de ces auteurs, sont des infections purement tuberculeuses et qui pourtant s'accompagnent de fièvre. D'autre part, il n'est pas démontré que la fièvre existe nécessairement quand on constate le streptocoque au niveau d'une lésion locale quelconque. (Frankel, p. 733) et notre observation X. Il se peut cependant qu'à la période de fonte caséuse et formation rapide des cavernés, moment le plus favorable pour l'envahissement secondaire des microbes, moment où on constate dans des très nombreux cas les divers types de fièvre élevée, le type hectique entre autres, il se peut, disons-nous, que l'action du streptocoque se surajoute alors à celle du bacille de Koch. Mais dès qu'on cherche à élucider ce rôle, à toucher du doigt le problème, on conclut que celui-ci est inexistant, négligeable, et nous nous élevons contre l'exagération et la généralisation du rôle pathogène des microbes pyogènes dans la fièvre des phtisiques.

Dans la tuberculose chirurgicale les auteurs contemporains paraissent être d'accord sur le rôle positif des microbes associés. Un abcès froid, qu'il soit pottique, osseux ou articulaire, se réchauffe brusquement, le malade est pris des frissons, d'agitation, de fièvre plus ou moins élevée ; la suppuration qui s'est tarie à un moment donné,

devient plus abondante, interminable ; le pus perd ses caractères spécifiques, et le malade maigrit et se cachectise. Ici, cliniquement, le rôle des infections surajoutées paraît net, de même que dans la tuberculose rénale, où les microbes associés sont apportés à la suite des cathétérismes répétés. Nous disons *cliniquement*, car il y a une contradiction dans les recherches des bactériologistes et histologistes. Ainsi Petroff qui pratiqua dans vingt-sept cas des coupes sur des fragments d'abcès froid, trouve dans un seul cas des amas de staphylocoques entourés de foyers nécrobiotiques dus à leur présence. Il fait la même constatation sur des coupes de fausses membranes de péritonite tuberculeuse ouverte. Dans les autres vingt-six cas il ne peut démontrer la présence des microbes dans les tissus, tout au plus en trouvait-il quelques-uns, en petit nombre, au voisinage de la surface ; et ceux-ci n'avaient provoqué aucune réaction appréciable des tissus environnants. Pourtant plusieurs de ces cas présentaient des signes d'acuité très prononcés et parfois même des signes généraux d'infection pyogène. Il cite, en particulier un cas de tuberculose du pied ouverte, très enflammée, ayant nécessité l'amputation ou un examen très minutieux des coupes de la synoviale tibio-tarsienne ne réussit pas à démontrer la présence des microbes dans l'épaisseur des tissus. Or, cette synoviale baignait dans du pus contenant des staphylocoques, des streptocoques et des bacilles pyocyaniques.

Il y a cependant des faits indiscutables montrant l'aggravation des symptômes locaux et généraux chez des tuberculeux chirurgicaux après l'ouverture de la lésion à la peau, où quand il se fait de la rétention du pus dans une articulation infectée ; par contre une atténuation de signes

morbides s'observe quand le chirurgien incise et rétablit le drainage. Nous admettons donc, puisque l'accord semble établi sur ce point, l'importance du rôle des microbes pyogènes dans la tuberculose chirurgicale. Mais une question se pose alors : pourquoi refuser dans un poumon les complications accordées aux lésions tuberculeuses chirurgicales ? Pourquoi en effet, les chirurgiens redoutent-ils tant le streptocoque, le staphylocoque au niveau d'un abcès froid, alors que les phtisiologues semblent négliger les microbes pyogènes dans la tuberculose pulmonaire ?

C'est que *le poumon est un milieu peu favorable à l'action des microbes autres que le bacille de Koch ou en tout cas il neutralise leur virulence*. Peut-être est-ce à cause de sa richesse considérable en vaisseaux sanguins et lymphatiques ; un poumon même malade résiste relativement bien à l'envahissement de ces microbes, et pour la même raison, puisque sa richesse en sang est telle que 1/5 d'un poumon suffit pour assurer l'hématose. L'expérience de la grande guerre l'a souligné : le nombre de projectiles intra-pulmonaires parfaitement tolérés est considérable. D'autre part, en présence d'un homme atteint de blessures multiples, dit Roux-Berger, il faut savoir négliger la plaie de poitrine ; le danger immédiat est au niveau des plaies des membres, ce qui montre que le poumon jouit par rapport aux autres organes d'une résistance toute particulière à l'infection. Au contraire, tout projectile intra-pleural doit être extrait ; *la plèvre à l'inverse du poumon se défend mal contre l'infection*. A l'appui de cette théorie nous pouvons encore citer un fait d'observation clinique. Si au cours d'une cure par pneumothorax artificiel, la plèvre viscérale vient à se rompre

au niveau de la lésion, le contenu de la caverne se répand dans la plèvre. On constate alors que l'irruption dans la cavité pleurale des microbes contenus jusque là dans la spelonque, détermine une pleurésie purulente avec tout le cortège symptomatique que nous lui connaissons, alors que les mêmes microbes n'avaient traduit leur présence en aucune façon tant qu'ils étaient enfermés dans le parenchyme pulmonaire.

Au poumon est dévolu un rôle protecteur d'une importance extrême, car toutes les substances solubles, quelle que soit leur porte d'entrée, doivent forcément, avant d'arriver aux centres nerveux, passer par le réseau pulmonaire. Certaines expériences ont tenté de démontrer que le poumon est capable d'arrêter, de transformer, de neutraliser certains poisons. Roger, entre autres, injectait des solutions toxiques par une veine périphérique et par le bout central de l'artère carotide. Dans la deuxième expérience le poison est amené par les remous sanguins à l'origine de l'aorte de façon qu'il arrive aux centres nerveux sans avoir subi l'action du poumon. Les expériences ont été faites avec des poisons multiples et *dans tous les cas l'action du poumon a été indéniable* ; mais la quantité neutralisée a présenté des grandes variations. Le rôle protecteur du poumon, peu marqué pour l'acide propionique et la morphine, a été surtout manifeste avec les acides oxalique, formique, lactique, avec le bicarbonate d'ammoniaque, l'hydrogène sulfuré, l'acide éthyldiacétique ; cette dernière substance est trois fois plus toxique quand on l'injecte par la carotide que lorsqu'on l'introduit par une veine.

Une autre question se pose : les cavernes pulmonaires

sont-elles modifiées par les infections dûes aux microbes que l'on trouve toujours dans leur parois ou dans leurs cavernes ? Nous ne le croyons pas. La formation des cavernes est l'aboutissant direct de la caseification. Nous les voyons se former de la façon suivante : le centre du foyer tuberculeux se ramollit, le contenu tend à se faire jour au dehors, en même temps la paroi de la caverne, s'épaissit et le tissu conjonctif prolifère de plus en plus les cavernes étant dûes aux processus tuberculeux lui-même. Quand la caverne s'est ouverte, les germes y pénètrent rapidement, soit par voie aérienne, soit provenant d'un foyer suppurant voisin ; les associations se font, sur les prélèvements faits à l'autopsie on constate l'existence des microbes pyogènes dans les lésions tuberculeuses et autour d'elles, mais on ne constate pas *cliniquement* leurs actions, ce qui nous pousse à les considérer comme des *agents accéssoires saprophytes*.

L'allure terminale des infectés phtisiques, comme nous avons essayé de le démontrer, est empreinte des caractères spécifiques et ne ressemble pas à celle des grands infectés chirurgicaux. Plusieurs infirmières que nous avons interrogées à ce sujet et leur longue carrière hospitalière, leur contact permanent avec les malades donnent, pensons-nous, un certain poids à leurs observations ont été unanimes à déclarer que le tuberculeux ne meurt pas comme les autres catégories des malades : ou bien, il n'a pas conscience de la fin qui approche, il s'illusionne, et ces cas sont fréquents, ou bien il est résolu, calme, mais il ne s'agit pas, ne délire qu'exceptionnellement, ne présente pas de frissons, malgré une température très élevée, conserve un appétit relatif. S'il s'agissait des infections

secondaires qui emporteraient nos malades, comme le prétendent les partisans des infections associées qui distinguent une première phase : tuberculeuse pure et une deuxième-mixte, nous n'aurions pas du voir cette différence dans l'allure terminale de ces malades.

Nos hemocultures pratiquées dans différentes formes cliniques de la tuberculose pulmonaire : forme commune avec ulcération cavitare, pneumonie caséeuse, granulie subaigue, au moment d'une poussée évolutive ou en dehors d'elle — sans parler des poussées pneumoniques bénignes — *ont toujours été négatives*. Il y a donc lieu d'écarter tout hypothèse d'infection associée sanguine, bien que le syndrome clinique observé chez nos malades ait eu les caractères d'une septicémie. Il est vrai qu'une infection généralisée peut éclater à la suite d'une lésion locale sans qu'on trouve le microbe causal dans le sang : à côté d'une septicémie résultant d'une multiplication extrême de microbes et leur pullulation dans le sang il existe des infections toxhémiques, dues aux sécrétions toxiques et envahissantes des microorganismes. Mais sur un grand nombre de cas, s'il était exact que, au cours de la tuberculose pulmonaire, il existe des septicémies associées, nous aurions dû trouver au moins dans quelques cas le microbe pathogène dans le sang ; or nos résultats sont à ce point de vue là d'accord avec ceux de nos prédécesseurs — et il nous semble qu'il faut tenir grand compte de la constance de ces résultats négatifs.

Quant aux microbes associés accompagnant le bacille de Koch dans les crachats, nous les avons trouvés dans toutes les formes cliniques ; le pneumocoque presque toujours, puis assez souvent le tetragène, le staphylocoque, le

streptocoque, le leptothrix. Nous avons constaté le streptocoque plus fréquemment dans les formes graves, quoique de façon inconstante. Ainsi chez notre malade M. R. (observ. I) on ne trouve que des pneumocoques et des tetragènes quatre semaines avant sa mort ; on n'a pas non plus le streptocoque chez celui de l'observation II, cavitaires double. Chez le malade de l'observation VII au premier examen, en décembre 20, nous voyons du streptocoque et des rares pneumocoques ; un mois après, l'état du malade s'aggrave, on ne retrouve plus le streptocoque malgré plusieurs prélèvements et l'on n'a que le pneumocoque et des cocci indéterminés. Prenons le malade de l'observation VIII, porteur d'une spéléonque, on constate des pneumocoques assez nombreux et des rares tetragènes. Chez le malade de l'observation XI, porteur des cavernes de deux sommets, en évolution, le 30 novembre 20, on trouve du streptocoque, le 19 mars 21, on constate des nombreux amas de staphylocoques (M. Mérieux).

En somme, après nos recherches nous arrivons à cette conclusion, qu'il est bien difficile de se baser sur la présence de tel ou tel microbe rencontré dans l'expectoration des tuberculeux pour établir son rôle actif dans les manifestations morbides de cette affection. Nous constatons, en effet, ces microbes chez tous les tuberculeux, même dans les formes scléreuses anciennes (observation XXIII) et crachant peu. C'est pour ces cas que Spengler a créé le terme *d'infection mixte passive* par opposition à *l'infection mixte active* laquelle produirait de la fièvre. Pour nous, cela veut dire que *l'infection secondaire constatée dans les crachats ne saurait avoir une signification diagnostique ni pronostique certaine. Nous n'avons pu*

établir aucun parallélisme entre la présence de telle variété des microbes dans les crachats et la forme clinique de la maladie ni aucun rapport entre l'agent microbien constaté et la gravité des symptômes. Nous concluons donc que le rôle de ces microbes n'est pas pathogène, que leur présence n'entraîne aucune modification des symptômes, que ce sont de agents saprophytes.

Si nous n'avons trouvé dans aucun cas des microbes secondaire dans le sang des tuberculeux, nous y avons constaté dans une proportion assez importante le bacille de Koch — ceci est à rapprocher des nombreuses recherches positives dans ce sens des auteurs contemporains. On est donc fondé de penser à l'existence fréquente de bacillémies au cours de la tuberculose pulmonaire et c'est cette bacillémie qui causerait tout l'ensemble symptomatique d'intoxication grave. Quant à nos inoculations négatives, elles peuvent s'expliquer par ce fait que le sang, étant un milieu inhospitalier pour les microbes, diminue la virulence du bacille de Koch, même lorsqu'il s'y trouve ou bien parcequ'une quantité relativement considérable d'anticorps présents dans le sang est injectée en même temps que quelques unités de bacilles. Nous sommes donc réservés dans l'appréciation des résultats négatifs de nos inoculations. La bacillémie tuberculeuse reste très souvent assez discrète et les processus de défense par sécrétion d'anticorps sont assez puissants pour que les bacilles véhiculés en petit nombre et par intermittence dans la circulation sanguine se comportent comme des corps étrangers inoffensifs et éliminables par les voies normales d'excrétion. (Calmette).

C'est donc le bacille de Koch et ses toxines qui sont

responsables des méfaits produits au cours de la tuberculose. L'étude spéciale des poisons tuberculeux adhérents a permis à Auclair d'affirmer l'origine bacillaire de la tendance fibro-caséeuse de la tuberculose et la possibilité pour le bacille de Koch de déterminer à lui tout seul dans le poumon les lésions pneumoniques attribuées à d'autre agents favorisants. Nous savons que c'est le bacille de Koch qui est responsable de la pneumonie caséeuse, de la formation des cavernes, des bronchopneumonies tuberculeuses d'aspect banal, des granulations. L'action spécifique du bacille est démontrée par les recherches bactériologiques et par l'expérimentation. Au chapitre ancien de la tuberculose aiguë ou chronique à lésions typiques il faut ajouter des cas où le bacille n'engendre aucune réaction caractéristique et où sa présence ne se révèle que par des lésions inflammatoires d'ordre banal. Les inoculations du bacille de Koch, de souche et de virulence variable par voie sanguine ou aérienne ont permis de reproduire toute la gamme de lésions. Les cavernes se forment par un processus tuberculeux puis les germes y pénètrent et se multiplient. *Ils jouent un rôle évident dans certaines complications contingentes à la tuberculose*, comme dans les complications gangréneuses et les bronchites fétides.

Des associations microbiennes peuvent se faire aussi au début de la tuberculose ; en effet nous assistons souvent au réveil d'une tuberculose latente consécutif à l'évolution d'une bronchopneumonie banale. Ces infections secondaires ont cette particularité *qu'elles ne se superposent* pas à la maladie principale que pendant un temps relativement court de son évolution. Alors que,

p. ex. les associations du bacille de Loeffler et du streptocoque déterminent une maladie bien univoque qui relève pendant toute son évolution de la symbiose bactérienne et qui par conséquent mérite bien le nom de streptodiphthérie, au contraire, chez le tuberculeux l'affection aigüe banale n'est qu'un accident épisodique passager et le processus tuberculeux pourra se développer ou se propager là où il existait antérieurement.

De cette présence des microbes secondaires au niveau d'une lésion tuberculeuse, peut-on déduire que la tuberculose aigüe ou chronique ne réalise pas dans tous les cas toutes ses lésions anatomiques que parce qu'aux bacilles de Koch se mélange d'autres microorganismes variés ? Les lésions tuberculeuses forment un ensemble solide, fait de parties variées, de la granulation grise à la poussée pneumonique bénigne (Tripier et Sabourin). Sordo fait justement remarquer que si les infections secondaires existent en tant qu'agents actifs, les malades qui cohabitent devraient malgré toutes les précautions s'infecter réciproquement et qu'on devrait voir la tuberculose se compliquer pendant le séjour au sanatorium, or cela est exceptionnel.

On connaît, et Bard a insisté là dessus, le rôle des infections secondaires dans la contagiosité de la rougeole qui explique la mortalité infantile considérable à la suite de cette infection.

Et si nous ne voyons pas de rapport entre la gravité des symptômes et la flore microbienne constatée dans les crachats, au contraire, *un parallélisme existe entre l'état des lésions et le nombre et la forme des bacilles de Koch*. On sait que chez un tuberculeux qui s'achemine vers la guérison, le nombre de bacilles dans ses crachats diminue progressivement jusqu'à la disparition complète — ce qui

coïncide cliniquement avec la cicatrisation. Au contraire le nombre de bacilles augmente avec l'aggravation. Quant à leur forme quelques auteurs ont cherché à systématiser et à voir si certains types bacillaires correspondaient à des formes anatomo-cliniques déterminées. Ainsi, Piéry distingue quatre types : les homogènes courts, les homogènes longs, les moniliformes courts et les moniliformes longs. En tous cas c'est un fait actuellement admis que le bacille court, légèrement épais, homogène appartient aux formes à évolution rapide ou récente ; le bacille long et présentant souvent un aspect moniliforme accentué, jusqu'à paraître formé par un chapelet de granulations, répond à des tuberculoses vieilles à évolution lente.

Nous arrivons donc logiquement à la conclusion suivante : *c'est le bacille de Koch qui produit les lésions chez les tuberculeux pulmonaires. Si l'on constate des microbes associés, on doit les considérer comme des agents saprophytes, pratiquement négligeables.* De plus une thérapeutique, pour être vraiment efficace, ne doit pas être orienté vers une sérothérapie ou une vaccinothérapie se basant sur les microbes associés (nos quelques essais dans ce sens là n'ont pas donné des résultats positifs), mais bien vers la découverte d'un sérum ou vaccin tiré du bacille de Koch lui-même.

A l'avenir donc, nous croyons, qu'on ne pourra invoquer chez un tuberculeux pulmonaire l'infection secondaire qu'à la condition d'en faire la preuve pour chaque cas considéré. Nous croyons alors que l'infection secondaire sera de moins en moins invoquée, tel un deus ex machina, pour expliquer les échecs de telle ou telle nouvelle méthode thérapeutique.

CONCLUSIONS

1. L'étude anatomo-clinique attentive de la tuberculose pulmonaire n'est pas favorable à la doctrine de Robert Koch des infections pulmonaires associées, car elle montre que symptomatologie et lésions s'expliquent par la seule action du bacille de Koch sans l'intervention des microbes associés.

2. Lorsque les observations nécropsiques permettent de vérifier les lésions causales de la fièvre des phtisiques (*fièvre terminale*) on constate que les multiples types de courbe thermique (et non pas la seule fièvre hectique) qui s'observent en fait, relèvent pourtant les uns et les autres de l'unique poussée granulique ultime (24 observations personnelles avec autopsies, dont 9 exposées dans ce travail).

3. La symptomatologie qui caractérise la phase terminale des phtisiques est tout à fait particulière avec des caractères pathognomoniques qui permettent de la distinguer nettement de la phase ultime des malades emportés par une septicémie due aux microbes pyogènes communs (*streptocoque, staphylocoque, pneumocoque*).

4. Les nombreux travaux bactériologiques qui se sont occupés des infections secondaires dans la tuberculose pulmonaire, par l'inconstance et la contradiction des résultats

obtenus, ne nous paraissent pas avoir fait jusqu'ici la preuve de l'intervention habituelle des infections secondaires, dans la symptomatologie et l'évolution de la tuberculose pulmonaire, même aux périodes avancées de cette dernière ; exception, bien entendu, les gangrènes et bronchites fétides, complications relevant des anaérobies.

5. *Nos recherches personnelles de laboratoire ne nous ont pas permis également de mettre en évidence cette intervention de microbes associés au bacille de Koch.*

6. *Les hemocultures que nous avons pratiquées au nombre de 22, ont toutes été négatives, bien que faite surtout chez des tuberculeux en période ultime et la plupart en pleine fièvre hectique.*

7. *Les nombreux examens bactériologiques de l'expectoration pratiqués dans les diverses formes cliniques, bénignes et graves de la tuberculose pulmonaire, pratiqués aussi et surtout aux différentes phases d'évolution ou de rémission chez un même tuberculeux, ne nous ont révélé aucun parallélisme entre la flore microbienne constatée et le caractère évolutif ou la gravité des lésions.*

8. *La recherche directe du bacille de Koch dans le sang nous a permis, en suivant la technique de Sabathé et Buguet, de le rencontrer 6 fois sur 25 cas. Toutefois 18 inoculations de sang aux cobayes ont toutes été négatives (alors que dans un cas l'inoculation de liquide cephalorachidien fut pourtant positive).*

9. *Les observations anatomo-cliniques et les examens de laboratoire précédents nous conduisent donc à rejeter la doctrine des infections secondaires dans la tuberculose pulmonaire, doctrine qui constitue un retour sous une for-*

me dissimulée à la doctrine dualiste allemande de Virchow et Rokitansky du milieu du siècle passé.

10. *Les symptômes mis sur le compte des infections secondaires* dans l'évolution de la tuberculose pulmonaire s'expliquent tous selon nous soit par la septicémie bacillaire, soit en tout cas par la seule action du bacille de Koch. De toute façon nous croyons qu'on n'est pas autorisé à parler des infections secondaires chez un tuberculeux pulmonaire donné si l'on n'a pas fait la preuve bactériologique de l'existence de cette infection autrement que par la constatation banale dans l'expectoration des tuberculeux des nombreux microbes, la plupart saprophytes, que nous avons signalés.

11. Une autre conclusion de nos recherches anatomo-cliniques et bactériologiques au point de vue de la thérapeutique de la tuberculose pulmonaire, c'est que *les essais de la sérothérapie et de vaccination par différents microbes infectieux et pyogènes* (entrepris d'ailleurs, sans succès confirmé jusqu'ici) *ne s'appuient pas sur une base scientifique suffisamment étayée à l'heure actuelle.*

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
G. MOURIQUAND.

Vu :
LE DOYEN,
Jean LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :

LYON, le 21 mai 1921.

Pour le Recteur et par Délégation :
LE VICE-PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
JOSSERAND.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ARLOING et NICOLAS. — *De l'influence d'une infection streptococcique sur les suites de l'inoculation tuberculeuse chez le lapin.* Congrès pour l'étude de la tuberculose, 1898, p. 549.
- ARRIBAT. — *Des associations microbiens de la tuberculose.* Thèse de Montpellier, 1893.
- AUCLAIR. — *Les poisons du bacille tuberculeux humain.* Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique, 1889, p. 363.
- AVERY et LYALL. — *Infections secondaires dans la tuberculose pulmonaire.* Journal of Med. Research, t. XXVIII, p. 139, an 1913.
- AVIRAGNET. — *De la tuberculose chez les enfants.* Thèse de Paris, 1892.
- BABÈS. — *Sur les associations bactériennes de la tuberculose.* Congrès de la tuberculose, Paris, 1888, p. 542. Id., Paris, 1881, p. 155.
- BAROZZI. — *Tuberculose pulmonaire et infections mixtes.* Revue de la tuberculose, 1895, p. 323.
- BECO. — *Recherches sur la fréquence des septicémies secondaires.* Revue de médecine, 1899, p. 385.
- BECO. — *Recherches sur la flore bactérienne du poumon de l'homme et des animaux.* Archives de Médecine expérimentale et d'anatomie pathologique, 1899, p. 317.
- BENDA. — *Ueber akute Miliartuberkulose.* Berl. klin. Woch., 1899, N^{os} 26-29.
- BESANÇON et LABBÉ. — *Traité d'hématologie,* Paris 1904.
- BEZANÇON et WIDAL. — *Le streptocoque de la bouche normale et pathologique.* Soc. méd. des hôpit., 27 juillet 1894.
- BOISSEL. — *Les Infections secondaires en tuberculose pulmonaire.* Thèse de Lyon, 1921.

- BRAILLON. — *Endocardite tuberculeuse simple*. Thèse de Paris, 1904.
- CALMETTE. — *Infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux*, 1920, page 225.
- CHARRIN et DUCAMP. — *Suppuration pulmonaire*. Revue de Médecine, 1893, p. 214.
- CHARAZIN-WETZEL. — *Recherches bactériologiques sur les associés du bacille de Koch dans la tuberculose pulmonaire*. Thèse de Paris, 1904.
- COLLET. — *Maladies de l'appareil respiratoire*, 1914, pages 813, 824, 828.
- CORNET. — *Ueber Mischinfektion bei Lungenberkulose*. Verhandlung d. XI Kongr. für innere Medizin, 1892, p. 425.
- CORNIL et BABÈS. — *Les Bactéries*, 1890.
- CORPER DONALD AND AUTI. — *The organisms of secondary infection, especially pneumococci and streptococci in pulmonary tuberculosis*. Journal of Infectious Diseases, sept. 1919, p. 497.
- CORPER AND ENRIGHT. — *Mouse pathogenic pneumococci and streptococci in the sputum in pulmonary tuberculosis*. Journ. of Inf. Descours, sep. 1919, p. 213.
- CZAPLEWSKI. — *Die Untersuchung der Anhang. auf Tuberkulbazillen*. Jena, 1891, p. 65.
- D'OELSCHNITZ. — *La leucocytose dans la tuberculose*. Thèse de Paris, 1917.
- DUHOT. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*. 9 mai 1914, p. 797.
- ERNST PETERS. — *Beitrag zur Klinik der Tuberkulose*, t. XXXI, 2 juin 1914, p. 231-245.
- ETIENNE (G). — *Des endocardites dans la tuberculose et en particulier des endocardites à bacille de Koch*. Archives de Médecine expérimentale, 1898, p. 146.
- FRAENKEL. — *Ueber die Bedeutung der Mischinfektion bei Tuberkulose*. Berlin. Klinische Wochenschrift, 18 avril 1898, p. 345.
- FRAENKEL Albert. — *Spezielle Pathologie und Therapie der Lungenvrankheiten*. Berlin, 1904, pages 691, 699, 732, 741, 785.
- GOURAUD. — *Tuberculose et Infections secondaires*. Revue de la tuberculose, août 1901, p. 358.
- GRANCHER et BARBIER. — *Article : Tuberculose pulmonaire in*

- Traité de Médecine et de thérapeutique*, de Brouardel, Gilbert et Girode. Paris, 1900, tome VIII.
- HALBRON. — *Tuberculose et Infections associées*. Thèse de Paris, 1906.
- HOLST. — *Revue de Tuberculose*, 1894, p. 340.
- JAKOWSKI. — *Sur les Infections mixtes chez les tuberculeux*. *Gazeta Lekarska*, 21 octobre 1893.
- KARWACKI. — *Comptes Rendus de la Société de Biologie*. 1^{er} février 1911.
- KERSCHENSTEINER. — *Studien zur Bakteriologie der Lungen und Bronchiaeleiterungen*. *Deutsches Archiv fuer klinische Medizin*, 1903, p. 132 et 412.
- KAMINER. — *Ueber die Beziehungen zwischen Infection und Glycogenreaktion* *Zeitschrift fuer klinische Medizin*, 1903, Bd. 47,5 et 6.
- LANNELONGUE et ACHARD. — *Associations microbiennes et suppurations tuberculeuses*. *C. R. Académie des Sciences*, 10 février 1896.
- KITASATO. — *Zeitschrift fur Hygiene*. 1892, p. 441.
- LEMIERRE. — *L'ensemencement du sang pendant la vie*. Thèse de Paris, 1904.
- LESNÉ et RAVAUT. — *Nature tuberculeuse de la phlegmatia alba dolens chez les phthisiques*. In Collet, page 825, *Appar. respir.*
- MANGIN-BOCQUET. — *De la fièvre dans la tuberculose et principalement de la fièvre hectique*. Thèse de Paris, 1896.
- MENETRIER et LEGRAIN. — *Infections aiguës simultanées pneumocociques et tuberculeuses*. *Société Médicale des Hôpitaux*, 8 novembre 1912.
- MICHELAZZI. — *Influence du microcoque tétragène sur le processus tuberculeux du poumon*. *Riforma medica*, 1902, vol. IV, p. 158, 170, 182.
- PASQUALE. — *Centralblatt fur Bakteriologie*, 1894, p. 114.
- PETROFF. — *L'infection mixte dans la tuberculose chirurgicale*. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1904, t. XVIII, p. 502.
- PETRUSCHKY. — *Tuberkulose und Septikaemie*. *Deut. med. wochenschrift*, 1893. n° 14, p. 417.
- PFEIFFER. — *Verhandlung d. Congress, zur Bekämpfung der Tuberkulose*. Berlin, 1899, p. 142.
- PRUDDEN. — *Concurrent infection and the formation of cavities*

- in the acute pulmonary tuberculosis.* New-York Medical Journal, 7 July 1894, p. 1.
- RAMOND et RAVOUT. — *Action des microbes sur le développement du bacille de la tuberculose.* Archives de Médecine expérimentale, 1899, page 4.946.
- RIBADEAU-DUMAS et PHILIBERT. — *Association de l'infection à pneumocoque et de l'infection tuberculeuse chez le nourrisson.* Société Médicale des Hôpitaux de Paris, séance du 15 nov 1912, p. 507.
- ROGER. .. *Action du poumon sur quelques substances toxiques.* Presse Médicale, 7 juin 1899, p. 275.
- RONCALI. — *Sur l'action réciproque des produits solubles des bacilles tuberculeux et des autres microorganismes pathogènes et non pathogènes.* Hygienische Rundschau, 15 sept. 1892, n° 18, p. 804.
- RONZONI. — *Les associations microbiennes dans la tuberculose pulmonaire.* Gazette Medica Italiana, 1903, p. 421 et 431.
- ROUX-BERGER. — *Plaies de poitrine.* Lyon Chirurgical, janvier 1918.
- SABATHÉ et BOUGUET. — *Recherche du bacille de Koch dans le sang.* Comptes rendus de la Société de Biologie, 16 novembre 1920.
- SAINT-ARTHAULT. — *Flore et faune des cavernes pulmonaires.* Archives de Parasitologie, 1898, I. p. 217.
- SATA. — *Ueber die Bedeutung der Mischinfektion bei Lungenschwindsucht.* Ziegler's Beitrage zur pathol. Anatomie, III suppl. 1899.
- SCABAD. — *Infections mixtes dans la tuberculose pulmonaire.* Zeitschrift fuer Klinische Medezin, 1897, XXXIII, 5 et 6.
- SCHROEDER et MENNES. — *Ueber die Mischinfektion bie der chronischen Lungentuberkulose.* Bonn, 1898.
- SORGO. — *Ueber die Sekundaerinfektion bei Tuberkulose.* Wiener klinisch. Wochenschrift, 30 juin 1904, p. 725.
- SPENGLER. — *Ueber Lungentuberkulose und bei ihr forkommende Mischinfektion.* Zeitschr. f. Hygien und Infektionkrank. 1894. XVIII, p. 343.
- SPILLMANN, SIMON et RICHARD. — *Bactéries saprophytes dans le sang de tuberculeux.* Comptes rendus de la Soc. Biol., mai 1907.

TESSIER. P. — *Des lésions de l'endocarde chez les tuberculeux.*
Thèse de Paris, 1894.

TRIPPIER. — *Note sur un fait contribuant à établir l'existence de l'endocardite tuberculeuse.* Archiv. de médéc. expériment. T. II, 1890, p. 361.

THUE K. — *Infection secondaire dans la tuberculose.* Semaine médicale, 21 juin 1905, p. 292.

VEILLON et REPACI. — *Infections secondaires dans la tuberculose ulcéreuse des poumons.* Ann. Inst. Pasteur, t. XXVI, p. 300, avril 1912

WEISSMAYER. — *Zur Frage der Mischinfektion bei der Lungentuberkulose* Zeitschr, f. Heilkunde 1901, Bd. XXII, p. 105.

ZANONI — *Associations microbiennes dans la tuberculose.* La Médecine moderne, 20 janvier 1900.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	7
CHAPITRE I. — Histoire de la doctrine des infections secondaires	9
A. Infections secondaires dans l'expectoration.....	10
B. Infections secondaires au niveau des lésions tuberculeuses	14
C. Infections secondaires et l'expérimentation	18
D. Infections secondaires et la clinique	22
E. Infections secondaires et le sang de tuberculeux.....	26
CHAPITRE II. — Exposé de nos observations et recherches personnelles	33
A. Observations relatives à la fièvre de la phase ultime des tuberculeux	33
B. Réflexions sur l'allure terminale des phtisiques.....	38
C. Observations des malades chez lesquels nous avons effectué les recherches de laboratoire.....	40
CHAPITRE III. — La doctrine des infections secondaires d'après nos observations et expériences	56
CONCLUSIONS	69
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	73

